



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Organokatalysierte direkte asymmetrische
 α -Aminooxylierung von Aldehyden und
Synthese von 2-Desoxy-D-erythro-pentose

Verfasserin

Helga Wolf

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften

Wien, Juni 2009

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 419

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Chemie

Betreuerin / Betreuer:

Univ.-Prof. Mag. Dr. Walther Schmid

Wenn das, was fertig
ist, nur immer auch
vollendet wäre.

Peter Rosegger

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder indirekt an dieser Arbeit mitgewirkt, und zum Gelingen beigetragen haben.

Ganz besonders meiner Mutter, für den Optimismus, jeder Situation etwas Positives abzugewinnen.

Meinen Freund Burkhard für das Verständnis.

Prof. Walther Schmid für die interessante Aufgabenstellung und die sehr gute Betreuung.

Für die herzliche und sympathische Aufnahme in die Arbeitsgruppe bei N. Nagl, M. Braitsch, T. Nowikow, und meinen Laborkollegen M. Fischer für die Unterstützung während der Diplomarbeit und C. Schmölzer für die Hilfe am Computer.

Für Kuchen und ein gelegentliches Schwätzchen danke ich M. Drescher und G. Benesch.

Dem NMR-Team H.P. Kählig und S. Felsinger für die Aufnahme der Spektren.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung	1
1.2 Organokatalyse	4
1.2.1 Konzept der Enamin-Katalyse	7
1.2.1.1 Prolin als asymmetrischer Katalysator	10
1.2.1.2 Prolin-katalysierte Aldolreaktion	14
1.2.1.3 Prolin-katalysierte Mannichreaktion	15
1.2.2 Asymmetrische α -Funktionalisierung von Carbonylverbindungen	19
1.3. α -Halogenierungen	23
1.3.1 α -Fluorierung	
1.4. Andere Verfahren zur α -Oxidation von Carbonylverbindungen	25
1.5. Synthesepfad der asymmetrischen α -Aminooxylierung von 2-Desoxy-D-erythro-pentose	29
1.5.1 Herstellung vom Synthesebaustein Glycerinaldehyd	29
1.5.2 Organo-Indium Chemie	31
1.5.2.1 Reaktionsmechanismus in der Indium unterstützten Barbier-Typ Reaktion	33
1.5.2.2 Diastereoselektivitäten in der Indium-vermittelten Allylierung	35
1.5.3 α -Aminooxylierung	40

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthese von 2-Desoxy-D-erythro-pentose	43
2.2 α -Aminooxylierung von einigen Aldehyden	48
2.2.1 Stuard L. Schreiber-Synthese	47

3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeines	51
3.2. Chemische Synthesen	52

4. Zusammenfassung

67

5. Literatur

68

Spektrenanhang

Abkürzungsverzeichnis

Ac₂O= Acetanhydrid

Pb(OAc)₄= Bleitetraacetat

BINAP= Binaphthylphosphin

CBS-Reagenz= Corey-Bakishi-Shibata-Reagenz

DMSO= Dimethylsulfoxid

DMF= Dimethylformamid

HMPTA= Hexamethylphosphorsäuretriamid

KDN= Ketodesoxynonulonsäure= 3-Desoxy-D-glycero-galacto-nonuloson-säure

KDO= Ketodesoxyoctulonsäure= 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure

LDA= Lithiumdiisopropylamid

NFSI= N-Fluorbenzolsulfonimid

PMPNH₂= p-Anisidin (para-Metoxyanilin)

p-TosH= P-Toluolsulfonsäure

RAMP= (R)-1-Amino-methoxymethyl-pyrrolidin

SAMP= (S)-1-Amino-methoxymethyl-pyrrolidin

Selectfluor= 1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2.] octan bis-(tetrafluorborat)

TFA= Trifluoressigsäure

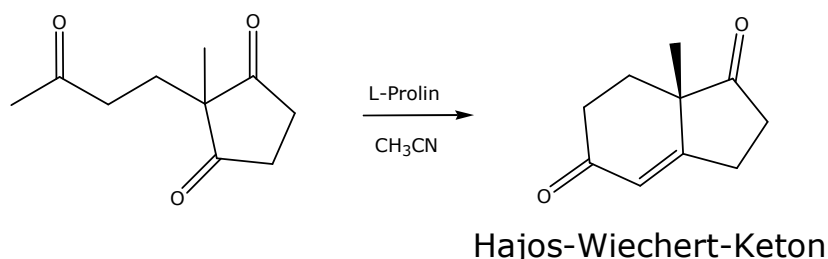
THF= Tetrahydrofuran

1. Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Die asymmetrische Organokatalyse hat sich im letzten Jahrzehnt zu einer vielversprechenden neuen Synthesemethode entwickelt. Das Ziel der Organokatalyse ist, die Eigenschaften von Enzymen als selektive und effiziente Katalysatoren durch synthetische Analoga zu simulieren. Organokatalysatoren^{1,2} sind kleine metallfreie organische Moleküle. Sie bewirken die Umwandlung von Aldolreaktionen, Alkylierungen, Acylierungen, Cycloadditionen (Diels-Alder 4+2), Epoxidierungen und Reduktionen/Oxidationen. Bis vor kurzem wurden für organische Synthesen Metallkomplexe und Bio-Katalysatoren entwickelt. Der Nachteil der Organometallkomplexe ist, dass die Produkte durch Spuren von Metallionen verunreinigt sein können. Eine weitere Katalysatorklasse, die in der organischen Synthese breite Anwendung findet, sind Enzyme welche metallhaltig oder metallfrei sein können³.

Die Organokatalyse reicht bis zu den Anfängen der organischen Chemie zurück. Justus Liebig⁴ erkannte die katalytische Wirkung von Acetaldehyd in der Oxamid-Synthese aus Dicyan und Wasser. Hajos, Parrish, Eder, Sauer und Wiechert^{5,6} führten 1971 eine L-Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion durch (Schema 1).

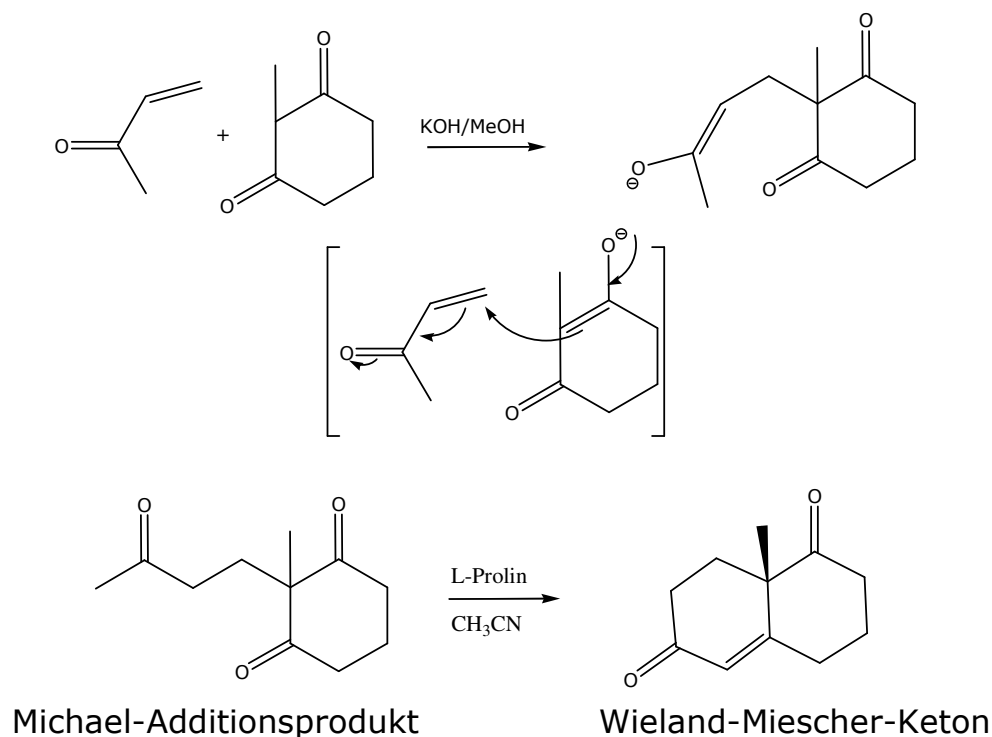


Schema 1: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion

Die gesamte Reaktionssequenz stellt eine enantioselektive Robinson Anellierung dar (Schema 2), wobei die chirale Induktion durch Prolin erst beim Ringschluß stattfindet. Als vorteilhaft erwies sich das Michael-

Additionsprodukt vorzuformen und in einem separaten Schritt die Prolin-katalysierte Aldolkondensation durchzuführen.

Es ist auch möglich beide Schritte der Robinson-Anellierung mit Prolin zu katalysieren, aber mit schlechteren Ausbeuten und höherem Katalysatoreinsatz.



Schema 2: Enantioselektive Robinson Anellierung

Trotz dieser frühen Entdeckungen blieb die Organokatalyse lange ungenutzt. Ab dem Jahr 2000 brachte die Enamin- Iminiumion-basierende Organokatalyse von MacMillan, List und Barbas das Potential der Organokatalyse wieder zum Vorschein. Es ist ein eleganter Weg, über asymmetrische Organokatalyse Chiralität in ein Molekül einzuführen. Die erste organokatalytische gekreuzte Aldolreaktion von Aldehyden wurde 2002 von MacMillan entwickelt, und ein Jahr später folgte die direkte asymmetrische organokatalytische α -Oxidation von Aldehyden. Diese α -Hydroxylierungsreaktion wurde von MacMillan nur an einfachen aliphatischen und aromatischen Aldehyden (Schema 42) getestet. Das

volle Potential dieser organokatalysierten α -Oxidation muss noch erforscht werden.

Das Ziel dieser Arbeit war α -Hydroxylierungsreaktionen an komplexeren Aldehyden durchzuführen, und diese auch an einem zu diesem Zweck synthetisierten 2-Desoxyzucker einer 2-Desoxy-D-erythro-pentose zu versuchen.

1.2 Organokatalyse

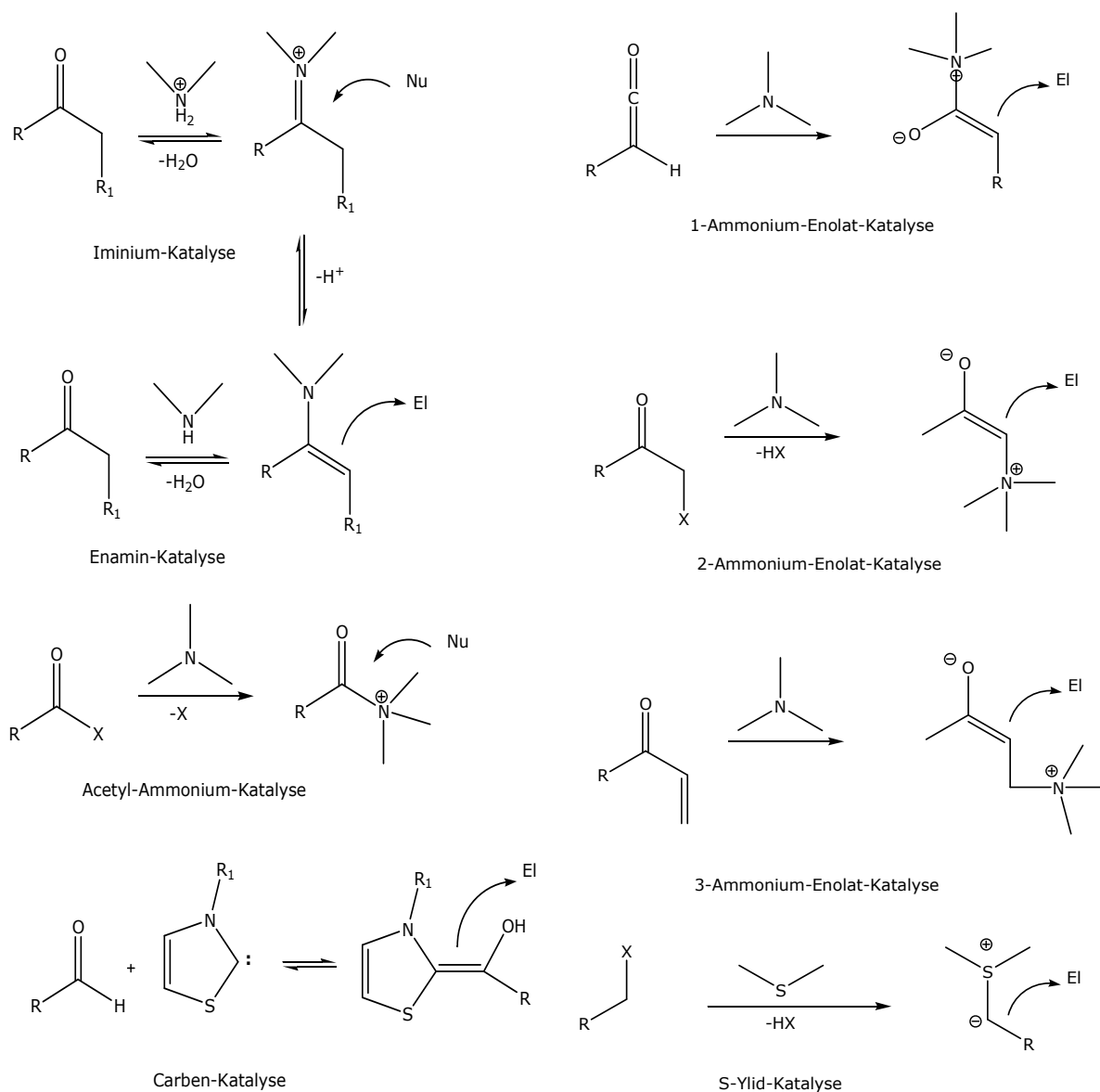
Bei der Organokatalyse, einer metallfreien Synthesemethode, kommt es zu einer Substrataktivierung durch den Organokatalysator. Das Substrat wird polarisiert, die dabei entstehenden Ladungen werden im Übergangszustand stabilisiert und dadurch wird eine Vielzahl von Reaktionen ermöglicht.

Die meisten Organokatalysatoren^{7,8} können als Lewis/Brønsted-Säure/Basen eingeteilt werden. Mechanistisch ergeben sich vier Säure/Basen-Katalysen die miteinander kombinieren können:

- 1) Lewis-Basenkatalyse aktiviert elektrophile Substrate durch nucleophile Addition des Katalysators an das Substrat.
- 2) Lewis-Säurekatalyse aktiviert nucleophile Substrate durch elektrophile Addition des Katalysators an das Substrat.
- 3) Brønsted-Basenkatalyse führt zu einer (partiellen) Deprotonierung des Substrates durch den Katalysator (z.B. durch Deprotonierung einer CH-Verbindung werden Carbanionen erzeugt).
- 4) Brønsted-Säurekatalyse führt zu einer (partiellen) Protonierung des Substrates durch den Katalysator.

Im Gegensatz zur Organokatalyse ist bei der Metallkatalyse die Lewis-Säurekatalyse vorrangig. Bei Enzymreaktionen gibt es sowohl metallfreie als auch metallhaltige Katalysatoren.

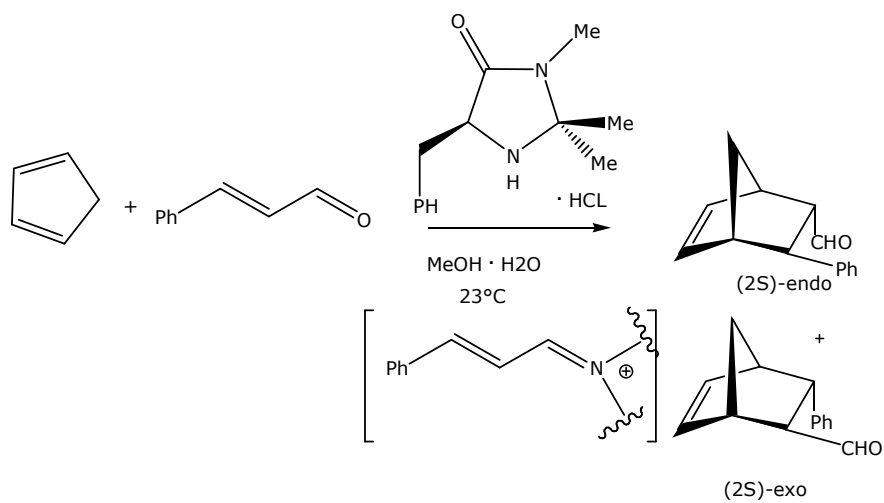
Der Grossteil der Organokatalysatoren sind N-, P-, S-, O-, und C-hältige Lewis-Basen. Diese Lewis-Basen Katalysatoren aktivieren das Substrat indem sie ein reaktives Intermediat (wie Iminium-Ionen, Enamine, Acylammonium-Ionen, 1-,2-, oder 3-Ammonium-Enolate, S-Ylide oder Carbene) bilden, das dann mit verschiedenen Elektrophilen oder Nucleophilen reagieren kann (Schema 3).



Schema 3: Beispiele von Lewis-Basen Organokatalyse

Carbonylverbindungen reagieren reversibel mit dem Amin-Katalysator zu Iminium-Ion-Intermediaten. Iminium-Ionen sind nicht nur reaktive Elektrophile, sie haben auch eine erhöhte α -C-H-Acidität, die durch Deprotonierung reversibel zu Enaminen führen kann. Die Enamine reagieren dann als Carbanion-Äquivalente mit Elektrophilen. Ein Beispiel für Iminiumkatalyse ist MacMillan's⁹ enantioselektive Diels Alder Reaktion. Dabei reagiert die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung (Enon) mit dem chiralen Amin-Katalysator (Imidazolidinon) zu einem aktivierten

Iminium-Ion das mit dem Dien zu einer Diels-Alder Cycloaddition führt (Schema 4).



Schema 4: Organokatalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen Cinnamaldehyd und Cyclopentadien

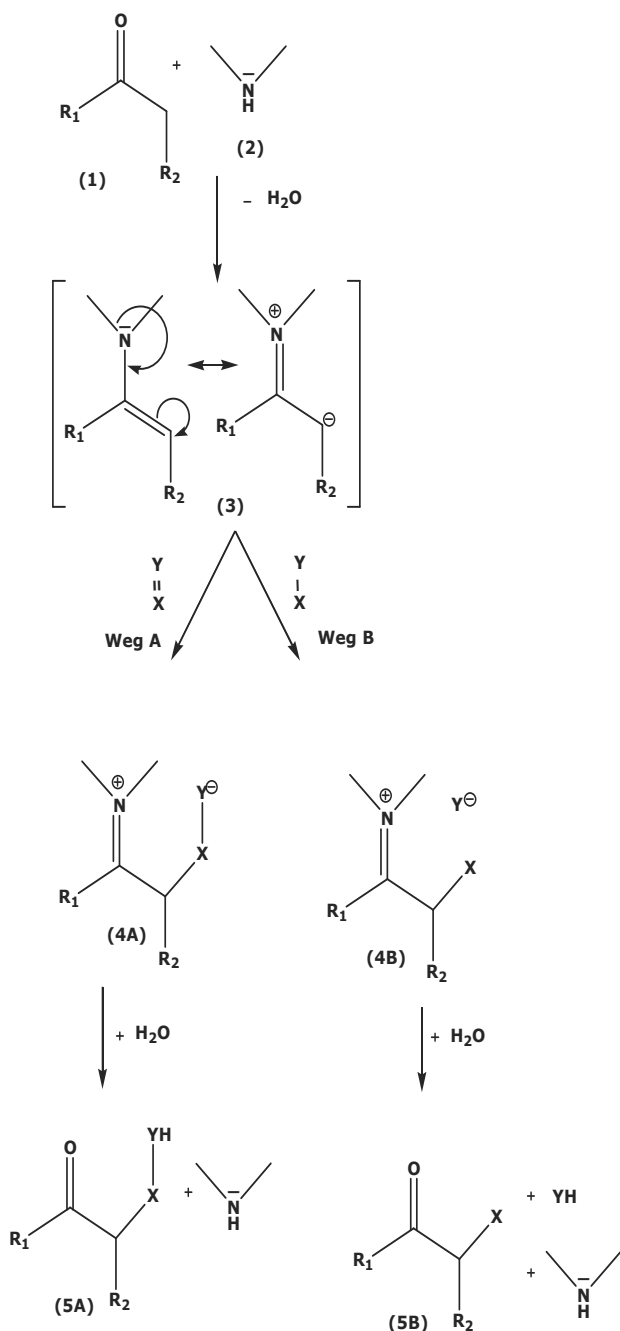
1.2.1 Konzept der Enamin-Katalyse^{10,11,12}

Die Enamin-Katalyse ist eine elektrophile Substitutionsreaktion. Dabei kommt es, über ein Enamin-Intermediat, katalysiert durch sekundäre Amine, zu einer in α -Position substituierten Carbonylverbindung.

Zu den Wegbereitern der Enamin Katalyse gehören: die stöchiometrische

Chemie der Enamine nach Stork, die biologische Variante der direkten asymmetrischen Aldolreaktion (Aldolasereaktion), und die Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion.

Der Vorläufer der katalytischen Version ist die stöchiometrische Chemie der vorgeformten Enamine nach Stork.



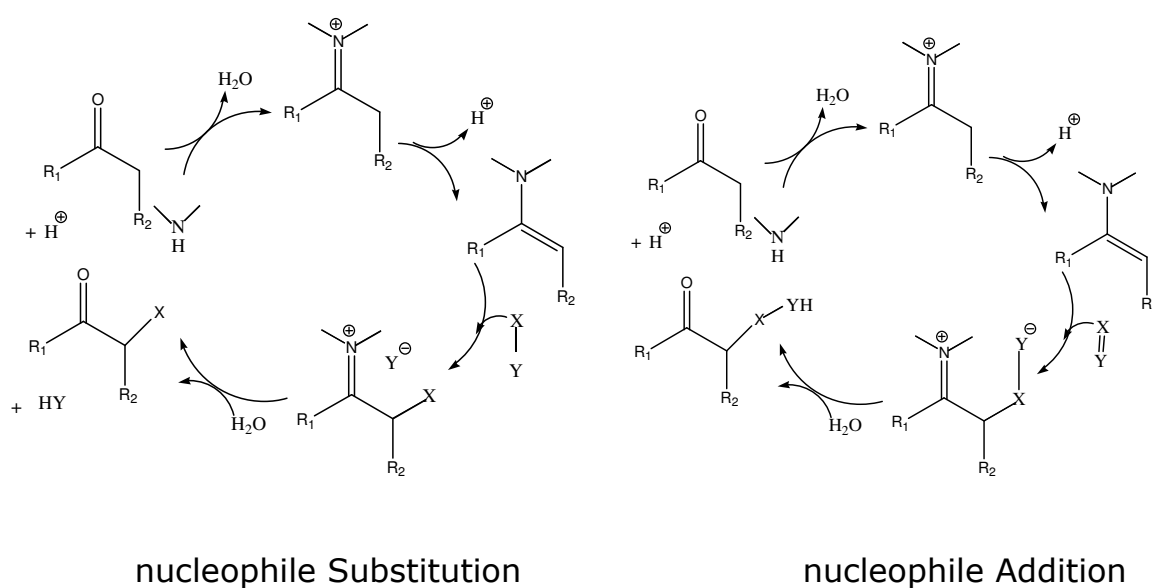
Erzeugt wird das Stork-Enamin (3) durch die Umsetzung einer Carbonylverbindung (1) mit einem sekundären Amin (2). Das dabei freigesetzte Wasser wird durch azeotrope Destillation mit Benzol oder Toluol entfernt. Dabei haben sich heterozyklische Amine bewährt, wie Pyrrolidin, Morpholin, Piperidin (Schema 5).

Schema 5: Chemie der vorgeformten Enamine, $(\text{X-Y}) = \text{Alkyl-}, \text{Allyl-}, \text{Benzyl-}, \text{Propargyl-Halogenide}, (\text{X=Y}): \text{CH}_2=\text{CH-CN}, \text{CH}_2=\text{CH-COR}$;

Die Reaktivität der Enamine (3) resultiert aus dem nucleophilen Charakter des resonanzstabilisierten β -Kohlenstoff-Atoms aufgrund der großen Donorkraft der Aminogruppe. Der weitere Verlauf der Enamin-Reaktion ist von der Art der Elektrophile abhängig. Je nach dem kommt es zu einer Additions- (A) oder Substitutions-Reaktion (B). Die im Weg A verwendeten Elektrophile des Typs $X=Y$ sind elektrophile Olefine (besonders gut eignen sich Michael Akzeptoren wie Acrylnitril oder andere α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen). In Weg B werden Elektrophile mit Einfachbindungen des Typs $X-Y$ wie Alkylhalogenide verwendet. Durch den elektrophilen Angriff auf das nucleophile β -C-Atom des Enamins formt sich ein Iminium-Ion (4) und zerfällt durch die Hydrolyse in die α -substituierte Carbonylverbindung (5) und den Katalysator.

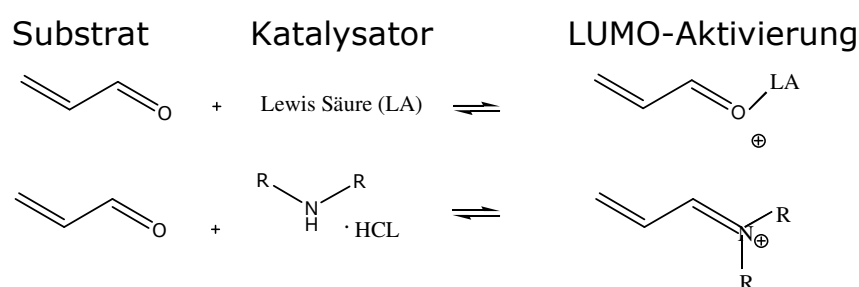
Reaktionen in denen Enamine nicht stöchiometrisch vorgeformt werden müssen, sondern katalytisch *in situ* erzeugt werden haben sich als sehr vorteilhaft erwiesen.

In der Enamin-Katalyse werden aus einer katalytischen Menge eines cyclischen Amins und einer Carbonylverbindung reversibel Enamine erzeugt (Schema 6).



Schema 6 : Enamin-Katalyse

Der Grund der Enamin-Bildung liegt im LUMO-lowering Effekt⁷. Als Grenz-orbitale eines Moleküls bezeichnet man das höchst besetzte Molekül-orbital HOMO (highest occupied molecular orbital) und das niedrigste unbesetzte Molekülorbital LUMO (lowest unoccupied molecular orbital). Sie spielen eine Rolle in der Bindungsbildung, und sind für die Energie verantwortlich, die zur Umlagerung von Elektronen in einem Molekül aufgewendet werden müssen. Die HOMO-LUMO-Lücke entspricht der minimalen elektronischen Anregungsenergie. Um π -Systeme für nucleophile Angriffe zu aktivieren, können Lewis-Säuren eingesetzt werden. Die Lewis-Säure aktiviert über eine reversible Bindung das elektrophile Substrat. Dadurch wird das energetische Potential des tiefsten unbesetzten Molekülorbitals gesenkt, um mit dem HOMO des nucleophilen Reaktionspartners reagieren zu können. MacMillan erkannte die vergleichbaren Bedingungen bei der Bildung von reversiblen Iminium-ionen. Die reversible Kondensationsreaktion zwischen einem sekundären Amin und einer α,β -ungesättigten Carbonylverbindung führt zu einer Herabsetzung der LUMO-Energie der π -Systeme. Die erhöhte Elektrophilie fördert nucleophile Angriffe (Schema 7).



Schema 7: LUMO-lowering Aktivierung in der Lewis-Säure- und der Enamin-Katalyse.

Bei der ersten Umwandlung der Carbonylverbindung (Schema 6) in ein Iminium-Ion kommt es zu einer starken Erhöhung in der C-H-Acidität, welches die Enamin-Bildung fördert. Abhängig von der Art der Elektrophile ergeben sich zwei Modelle der Enamin-Katalyse, die nucleophile Addition und die nucleophile Substitution.

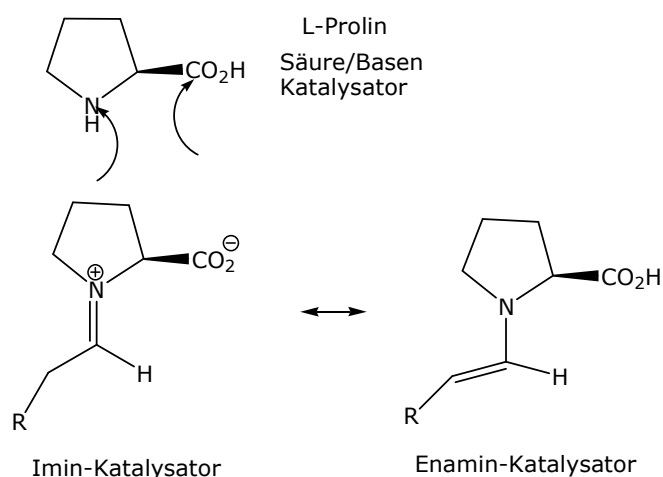
Erfolgt die Einführung von Elektrophilen in die α -CH-Bindung über eine nucleophile Addition dann werden Elektrophile verwendet die Doppelbindungen enthalten wie z.B. Aldehyde, Imine, Michael-Akzeptoren, Azodicarboxylate. In einer nucleophilen Substitutionsreaktion werden Elektrophile mit Einfachbindungen verwendet z.B. Alkylhalogenide. Diese Reaktion führt zu einem stöchiometrischen Nebenprodukt.

Das jetzt erzeugte Iminium-Ion wird nach der Hydrolyse mit dem *in situ* gebildeten Wasser in die α -substituierte Carbonylverbindung überführt.

Für Enamin-Reaktionen hat sich L-Prolin als sehr effizienter Katalysator herausgestellt, es können jedoch nicht alle Enamin-Reaktionen durch Prolin katalysiert werden. Außer Prolin gibt es noch eine große Anzahl von Stickstoffhaltigen Katalysatoren (Aminosäuren, Pepide, Alkaloide, synthetische Moleküle).

1.2.1.1 Prolin als asymmetrischer Katalysator¹³

Die proteinogene Aminosäure Prolin unterscheidet sich von den neunzehn anderen dadurch, dass seine Seitenkette sowohl mit dem Stickstoffatom als auch mit dem α -Kohlenstoff verbunden ist und dadurch eine Ringstruktur bildet. Prolin ist daher eine Iminosäure. Der Organismus synthetisiert Prolin aus Glutamat. Diese sekundäre Amin-Funktionalität der natürlichen Aminosäure Prolin führt zu einem höheren pK_a -Wert und erhöhter Nucleophilie im Vergleich zu primären Aminosäuren.



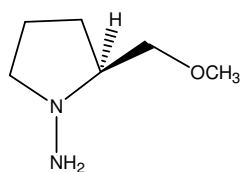
Schema 8: Enamin- Iminium-ion-Katalyse

Die Aminosäure Prolin ist ein chirales Molekül das in beiden enantiomeren Formen zugänglich ist. Die zwei funktionellen Gruppen, eine Carbonsäure und ein Amin, beide können als Säure oder Base agieren, oder in Übereinstimmung chemische Transformationen fördern, wie eine enzymatische Katalyse.

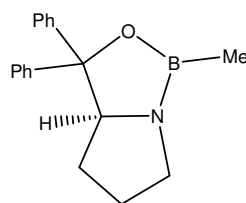
Prolin als ein Lewis-Basen Katalysator fördert Iminium- und Enamin-gestützte Umwandlungen. Der Pyrrolidin-Teil des Prolins formt durch seine nucleophile Reaktivität mit Carbonylverbindungen Iminium-Ionen und Enamine (Schema 8) viel eher als die meisten anderen Amine, auch die cyclischen wie Piperidin. Das Carboxylat des Prolin wirkt als allgemeiner Brønsted Co-Katalysator.

Prolin wirkt auch als bidentaler Ligand, der katalytisch aktive Metall-Komplexe formen kann. Von großer Bedeutung sind die Reaktionen in denen Prolin nur als Amino-Katalysator asymmetrische Transformationen von Aldol-, Mannich-, Michael-, und elektrophile α -Aminierungs-Reaktionen durchführt.

Chirale Hilfsreagenzien (Auxiliare) wie SAMP oder CBS Schema (9) werden aus L-Prolin synthetisiert. Auxiliare bestimmen den stereochemischen Verlauf einer Reaktion, um ein Endprodukt mit festgelegter Stereochemie zu erhalten.



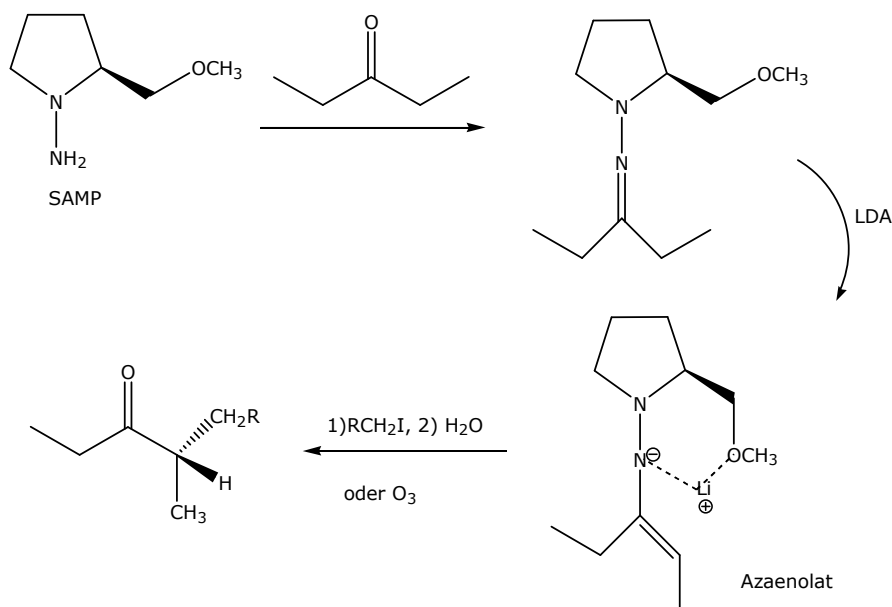
SAMP



S-CBS

Schema 9: Chirale Hilfsreagenzien

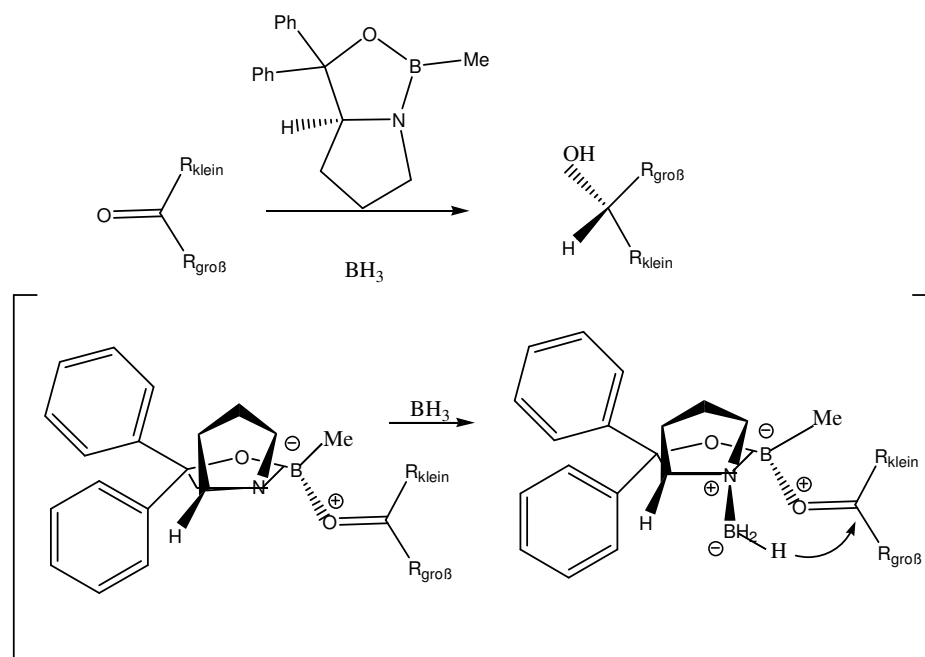
Die chiralen Auxiliaren SAMP und RAMP {(S)-/(R)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin} wurden von Enders¹⁴ et al entwickelt. Die R-Form (RAMP) wird aus R-Glutaminsäure hergestellt weil R-Prolin in der Natur nicht vorkommt und deshalb nicht billig kommerziell erhältlich ist. Mit SAMP können asymmetrische Alkylierungen in α -Stellung von Aldehyden und Ketonen mit guten Enantiomeren- und Diastereomeren-Überschuß synthetisiert werden.



Schema 10: Enantioselective Alkylierung von Ketonen

Enders asymmetrische Alkylierung an einem Keton mit SAMP wird in Schema (10) gezeigt. SAMP reagiert mit dem Keton zum Hydrazon. Durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) wird das Azaenolat deprotoniert. Die Methoxymethoxy-Gruppe des Chelat-Komplexes des Azaenolates schirmt das System von einer Seite ab. Das Alkylhalogenid kann nur von der selben Seite wie das Lithium angreifen, dadurch entsteht ein enantioselektives Produkt.

Das CBS-Reagenz (Corey-Bakishi-Shibata-Reagenz) wird aus L-Prolin hergestellt und zur enantioselektiven Reduktion von unsymmetrischen Ketonen zu Alkohol verwendet. Als Reduktionsmittel wird BH_3 eingesetzt.



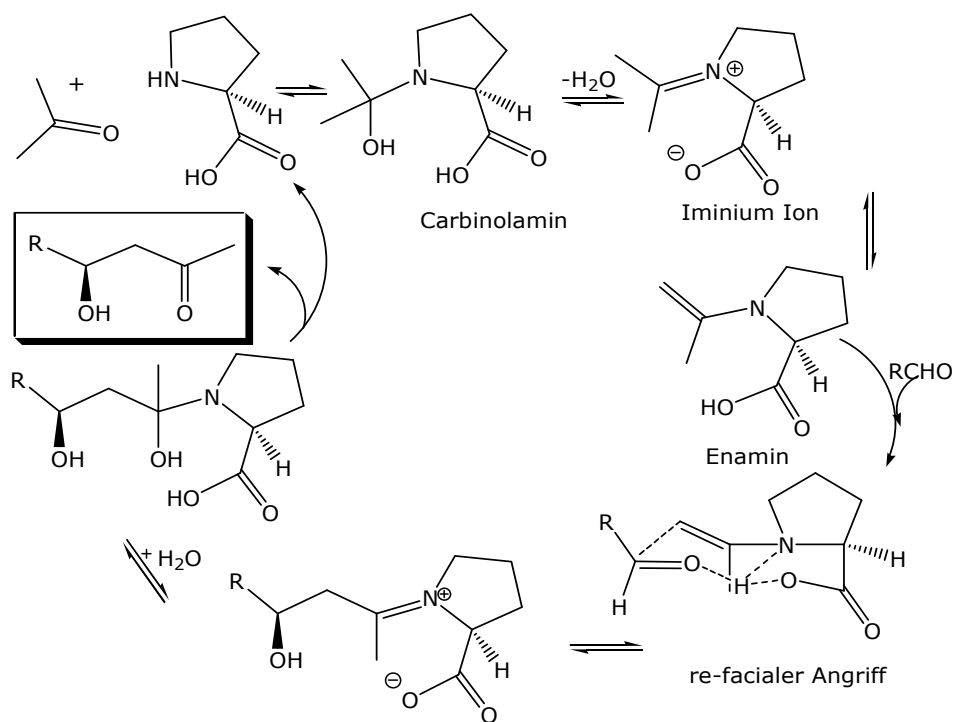
Schema 11: Corey-Itsuno-Reduktion mit S-CBS-Reagenz

Das Auxiliar bildet mit dem Keton einen Lewis Säure/Lewis Basen-Komplex der die Elektrophilie der Carbonylgruppe steigert, und eine Reduktion des Keton ermöglicht. Durch die selektive Hydridübertragung des Borats wird nur ein Enantiomer gebildet (Schema 11).

1.2.1.2 Prolin katalysiert Aldolreaktionen^{15,16,17}

Die erste asymmetrische Enamin-Katalyse wurde von Hajos-Parrish-Eder Sauer und Wiechert als Prolin-Katalysierte intramolekulare Aldol-Cyclisierung von Triketonen entwickelt, die ihre Verwendung in der Steroidsynthese und Naturstofftotalsynthese fanden (siehe Schema 1).

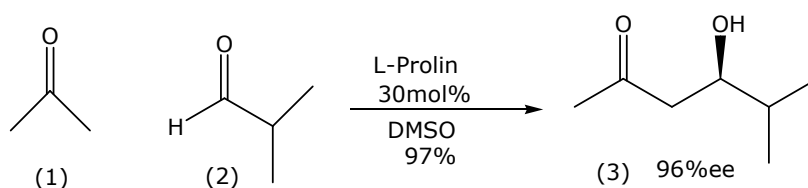
Die direkte intermolekulare Aldolreaktion findet im Zucker-Metabolismus seine Anwendung. Der Katalysezyklus ist dem der Klasse I Aldolasen ähnlich. Der Mechanismus beinhaltet Carbinolamine, Imine oder Iminiumionen und Enamin Intermediate (Schema 12). Die katalytisch funktionellen Gruppen in Klasse I Aldolasen sind eine ϵ -Aminogruppe von einem Lysinrest und eine vom Enzymsubtyp abhängiger „Brønsted Co-Katalysator“, der für den Protonentransfer essentiell ist. In der Prolin-katalysierten Reaktion stellt der Pyrrolidin-Teil des Prolin das katalytische Amin dar und das Carboxylat des Prolin fungiert als Brønsted Co-Katalysator für den Protonentransfer.



Schema 12: Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktion

Aus den Erkenntnissen der Vergangenheit entwickelte sich die erste Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Aldol-Reaktion zwischen einem Keton und einem Aldehyd. Voraussetzung ist, dass der Keton-Donor in einen viel größeren Überschuss vorhanden ist als der Aldehyd.

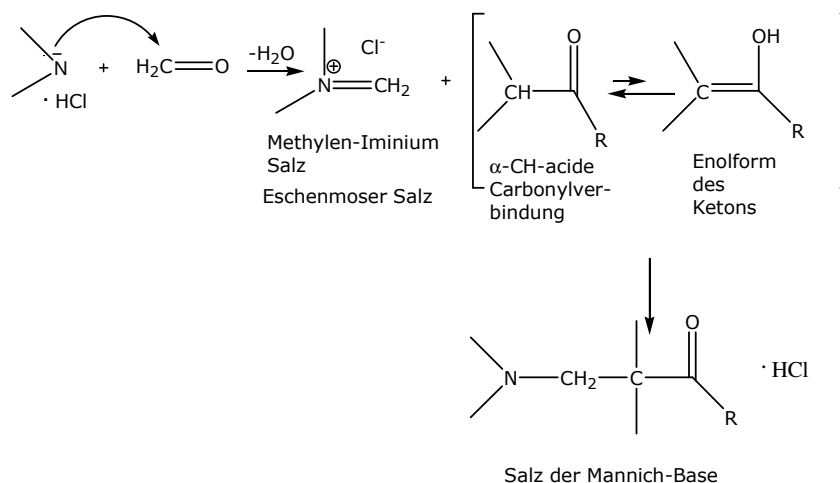
Mit dieser Reaktion wurde gezeigt, dass eine intermolekulare Aldolreaktion möglich ist. Die beiden Carbonylverbindungen Aceton (1) (20 Vol% ca. 27 equiv.) und Isobutyraldehyd (2) in DMSO liefern die β -Hydroxycarbonylverbindung (3) in exzellenter Ausbeute und hoher Enantioselektivität (Schema 13). Als schwierige Substanzklasse stellten sich α -unverzweigte Aldehyde heraus, denn sie lieferten unter Standardbedingungen nicht das entsprechende Aldol-Produkt. Stattdessen wurden unter diesen Reaktionsbedingungen Homo-Aldol-Additionen und Kondensationen gefunden.



Schema 13: Intermolekulare Aldolreaktion

1.2.1.3 Prolin katalysiert Mannich Reaktionen^{18,19}

Die klassische Mannich-Reaktion²⁰ ist eine Drei-Komponenten-Reaktion von Formaldehyd, einem primären oder sekundären Amin und einer CH-aciden Verbindung (Schema 14).

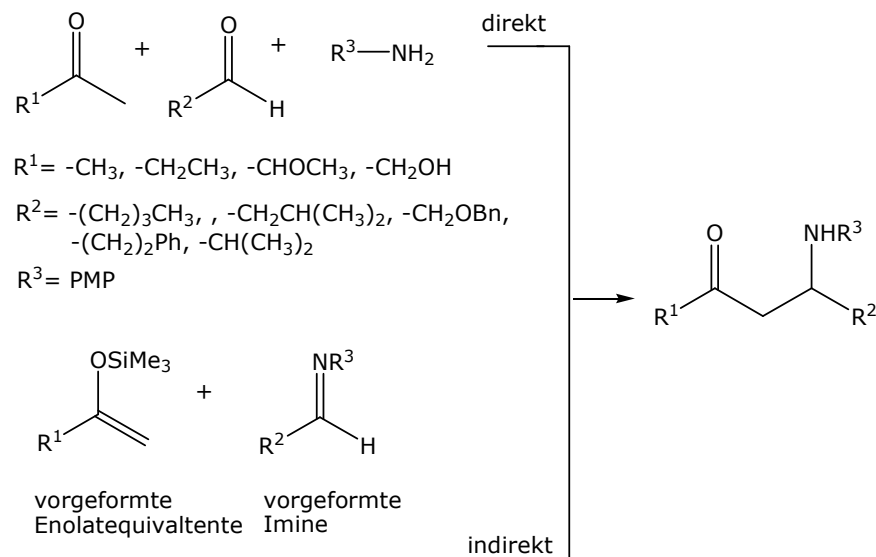


Schema 14: Klassische Mannich Reaktion

Zuerst kommt es zu einer säurekatalysierten Kondensationsreaktion zwischen einem sekundären Amin und Formaldehyd. Dabei entsteht *in situ* ein sehr reaktives Elektrophil, das mesomeriestabilisierte Carbenium-Iminiumion. In Form von Eschenmoser Salz²¹ lassen sich die Iminium-Ionen auch separat herstellen, um regioselektive Mannich-Reaktionen wie Phenol-Substitutionen in ortho-Stellung durchzuführen. Die CH-acide Verbindung ist in einem Tautomeren-Gleichgewicht. Die Enol-Form als nucleophiles Carbanion reagiert dann mit dem Elektrophil zum Hydrochlorid der β -Aminocarbonylverbindung (Salz der Mannich Base). Die klassische Methode führt aber leider zu Nebenreaktionen wie Deaminierungen und zu Methylenbisketonbildungen. Die verwendete Amin-Komponente muss ein sekundäres Amin sein, denn bei primären Aminen oder Ammoniak reagieren alle Wasserstoff-Atome am Stickstoff weiter.

Eine weitere Voraussetzung für den Erhalt der Mannich Base ist, dass das verwendete Amin nucleophiler als die CH-acide Verbindung ist. Ist das nicht der Fall reagiert der Formaldehyd in einer Aldolreaktion bevorzugt mit der Methylenkomponente. Die pH-Abhängigkeit der Nucleophilie der CH-aciden Komponente und des Amins sind unterschiedlich, deshalb benötigt jede Mannich-Reaktion einen eigenen pH-Wert²².

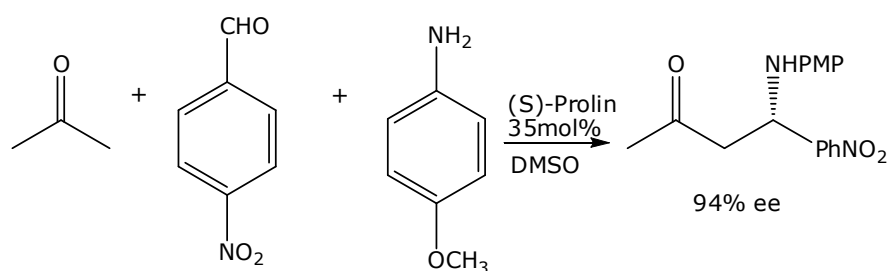
Neben den in situ hergestellten elektrophilen Iminium-Ionen und nucleophilen Carbanionen kann die asymmetrische Mannich Reaktion über vorgeformte Imine und Enoläquivalente durchgeführt werden.



Schema 15: Direkte und indirekte Mannich-Reaktion

Im Gegensatz dazu ermöglicht die Katalyse mit Prolin eine direkte asymmetrische drei Komponenten-Reaktion aus Ketonen, Aldehyden und Aminen (Schema 15)¹⁸.

Es hat sich gezeigt, dass p-Anisidin (PMPNH₂) das geeignetste Amin ist, als Aldehyd-Komponente bewährte sich p-Nitrobenzaldehyd besonders gut um mit einer Serie von Ketonen die Mannich Reaktion durchzuführen (Schema 16).

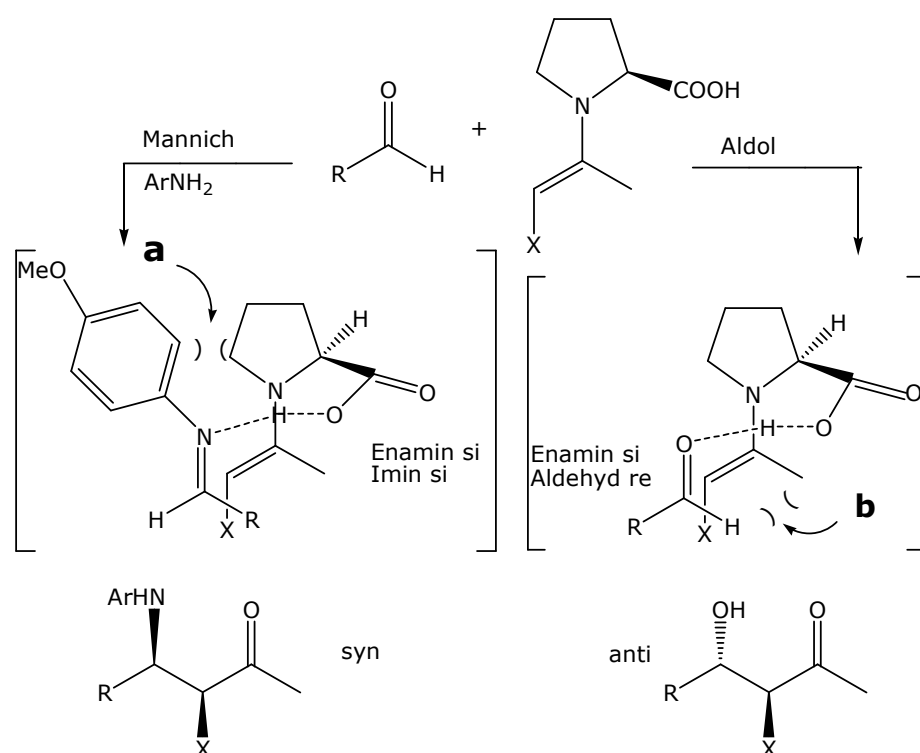


Schema 16: Prolin-katalysierte Mannich Reaktion

In den vorgeschlagenen Übergangszustandsmodellen (Schema 17) werden die beobachteten inversen Trends zwischen der Prolin-katalysierten Aldol- und Mannich-Reaktion erklärt.

Während die Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion bevorzugt das anti Produkt bildet, liefert die Mannich-Reaktion das Stereoisomer mit der syn Konfiguration. Diese Tatsache bedeutet, dass Mannich- und Aldol-Reaktionen entgegengesetzte enantiofaciale Selektivitäten haben. Die Enantiofacilität vom elektrophilen Imin ist si kontra Aldehyd re. Das gilt aber nicht für das Enamin, hier wird eine fixe E-Konfiguration angenommen¹⁸.

Um die Protonierung vom freien Elektronenpaar zu ermöglichen greift das Enamin selektiv die si-Seite des Imin an. Der Zugang zur entsprechenden re-Seite wird durch ungünstige sterische Wechselwirkungen zwischen dem Pyrrolidin und dem aromatischen Ring vermieden.



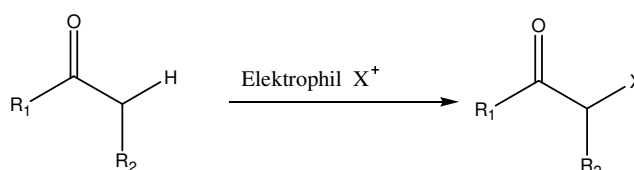
Schema 17: Entgegengesetzte enantiofaciale Selektivitäten in Aldol- und Mannich-Übergangszuständen

Im Übergangszustand der Mannich-Reaktion (a) wird angenommen, dass sowohl das Prolin-Enamin als auch das Imin E-konfiguriert sind. Obwohl (Z)-Imine nicht ausgeschlossen werden können, scheint nur die E-Form im Reaktionsmechanismus involviert zu sein.

Die sterische Wechselwirkung im Übergangszustand (a) tritt bei der Aldol- Reaktion nicht auf. Im Übergangszustand (b) dominiert die sterische Abstoßung zwischen Aldehyd und Enamin-Kohlenstoff-Substituenten. Im gezeigten Übergangszustand sind die sterischen Wechselwirkungen (a) und (b) minimiert.

1.2.2 Asymmetrische α -Funktionalisierung von Carbonylverbindungen¹⁰

Reagiert ein Amin-Katalysator mit einer pro-chiralen α -C-H-Carbonylverbindung über ein Enamin-Intermediat mit Elektrophilen führt das zu einer chiralen α -C-X- Carbonylverbindung (X= C, N, O, P, F, Cl, Br, J, S, Se) Schema 18.



Schema 18: α -Funktionalisierung einer unmodifizierten Carbonylverbindung

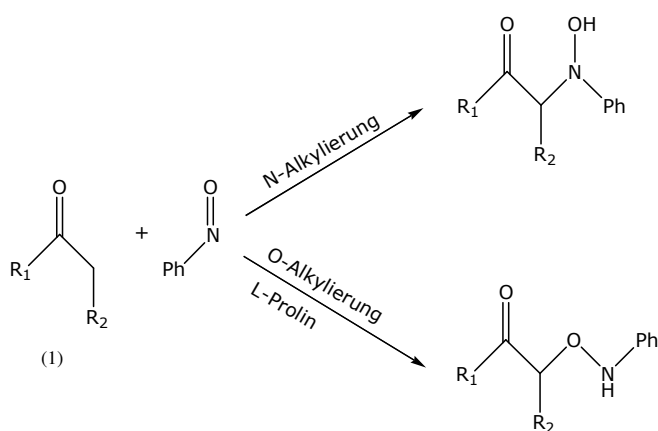
Optisch aktive α -Hydroxycarbonylbausteine sind bedeutende Zwischenprodukte in der organischen Synthese. Sie ermöglichen einen direkten Weg zu biologischen Verbindungen, wie Kohlenhydrate, Antibiotika,

Alkaloide, Terpene und synthetischen Pharmazeutika. Aus diesem Grund ist ein Ziel in der organischen Synthese die Entwicklung einer direkten chemischen Methode zur α -Hydroxylierung von Aldehyden.

MacMillan²³, Hayashi²⁴ und Zhong²⁵ berichteten über eine direkte Organokatalysierte asymmetrische α -Aminooxylierung von Aldehyden und Ketonen. Als Katalysator wurde enantiomerenreines Prolin verwendet und als elektrophile Sauerstoffquelle Nitrosobenzen.

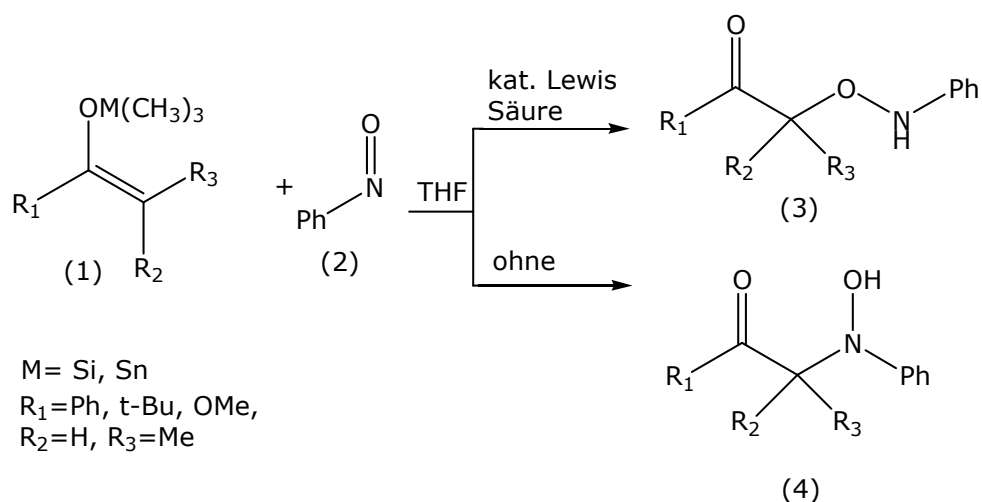
Nitrosobenzen dient als elektrophiles Aminooxylierungsreagenz²⁶ in der L-Prolin-katalysierten α -Hydroxylierung.

Nitrosoverbindungen enthalten zwei unterschiedliche elektrophile Zentren (N- und O-Atom) die sich gut zur Einführung eines Heteroatoms in α -Position zu einer Carbonylgruppe eignen. Dies bedeutet, dass entweder eine N- oder O-Alkylierung möglich ist (Schema 19).



Schema 19

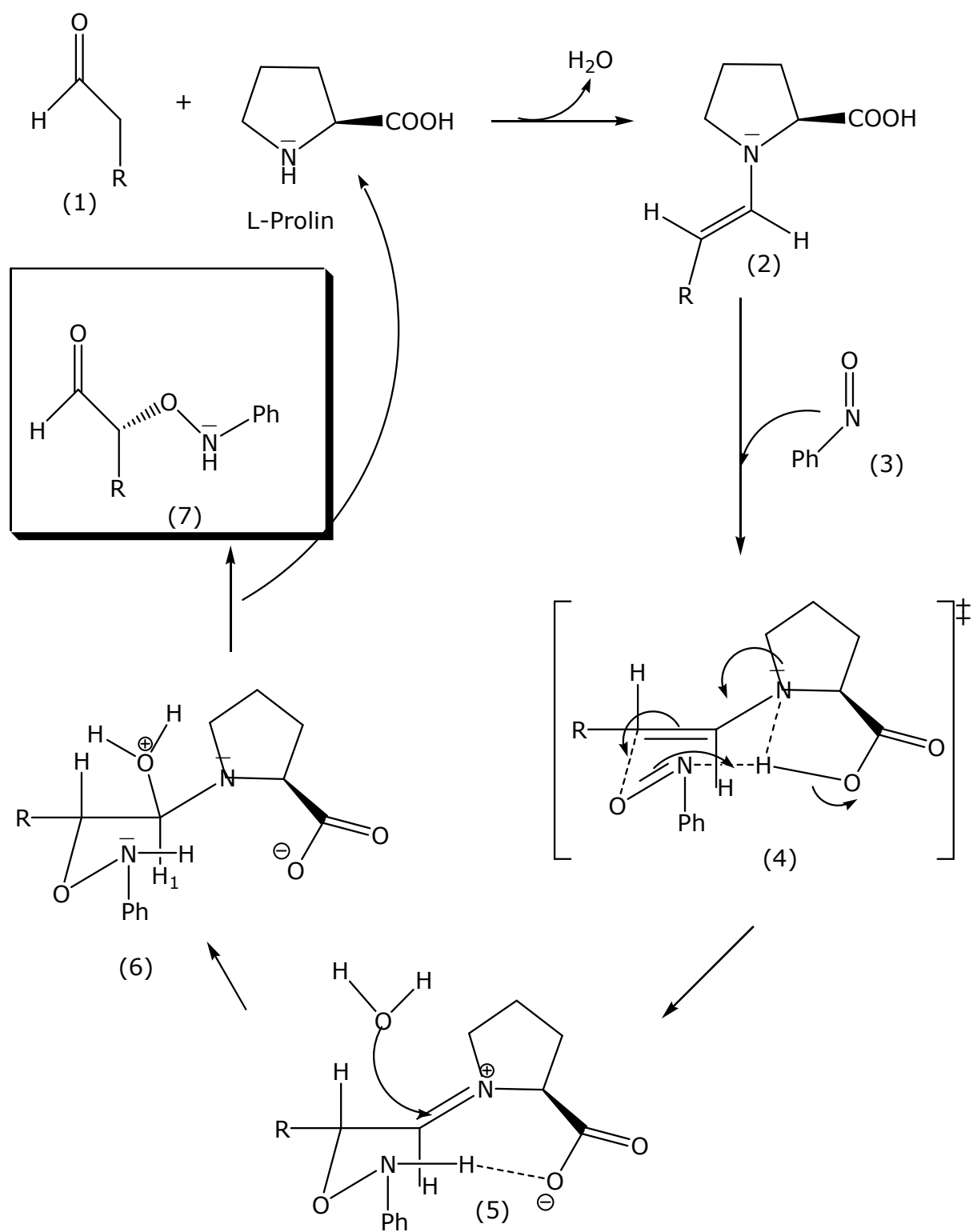
Diese Tatsache wurde synthetisch oftmals genützt. So berichtete Yamamoto^{27,28,29} über unkatalysierte Reaktionen mit vorgeformten Silyl- oder Zinnenolaten (1) und Nitrosobenzen (2) welche zu α -Hydroxyaminoketonen (4) führten. Alternativ liefert die Lewis-Säure katalysierte Reaktion α -Aminooxyketonen (3). Dabei wurden unterschiedliche (R)-BINAP-Silberkomplexe katalysatoren verwendet (Schema 20).



Schema 20

Bei der Anwendung von Prolin-katalysierten Reaktionen wurden ausschließlich O-Alkylierungen in den Reaktionsprodukten gefunden. Der Grund für diese O-Regioselektivität dürfte in der erhöhten Brønsted-Basizität des N-Atoms liegen. Diese erhöhte Brønsted-Basizität stabilisiert die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung der Prolin-Carboxylgruppe, und wird dann auf den elektrophilen Stickstoff übertragen. Daraus ergibt sich das Modell eines Zimmermann-Traxler-ähnlichen Übergangszustandes^{5,30} (Schema 21). Dieses Modell ist zwar mit den bisher gewonnenen experimentellen Daten vereinbar, benötigt aber noch weitere beweisunterstützende Daten.

Der vorgeschlagene Mechanismus für L-Prolin katalysierte Reaktionen von Aldehyden und Ketonen mit Elektrophilen in Schema 21 beginnt mit der Kondensationsreaktion von (1) und L-Prolin zu (2), einem E-Enaminintermediat, das nucleophil an die elektrophile Nitrosoverbindung (3) addiert, und den cyclischen Übergangszustand (4), ähnlich dem Zimmermann-Traxler Übergangszustand, bildet. Von der Si-Seite des E-Enamins kommt es zur Annäherung des Sauerstoffatoms vom Nitrosobenzen und liefert nach der Hydrolyse (5) und (6), einen chiralen α -Aminooxyaldehyd mit R-Konfiguration (7).



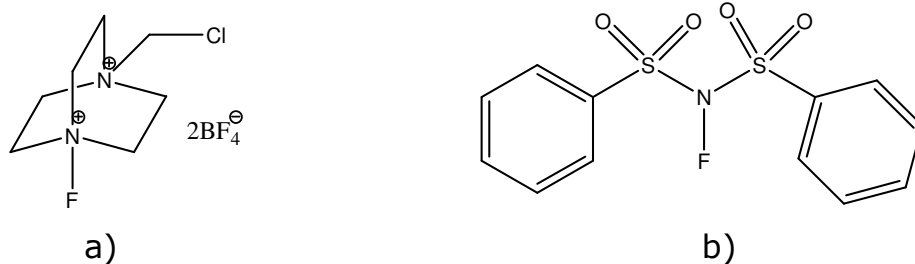
Schema 21

1.3. α -Halogenierungen¹⁰

Enamin-katalysierte asymmetrische α -Halogenierungen von Carbonylverbindungen führen zu stereogenen Kohlenstoff-Halogen Zentren die für weitere funktionalisierte Verbindungen verwendet werden können. Fluorierte organische Verbindungen sind in der medizinischen Chemie aufgrund ihrer besonderen metabolischen Stabilität und erhöhter Lipophilie sehr gefragt. Da Organofluorverbindungen in der Natur selten vorkommen, ist es erstrebenswert fluorierte Verbindungen über organische Synthesen herzustellen.

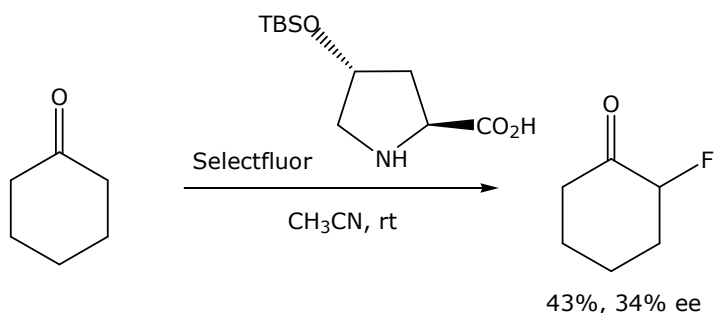
1.3.1 α -Fluorierung

Fluor, das elektronegativste Element hat eine stärkere C-F-Bindung als andere C-Halogen-Bindungen. Das ist der Grund warum fluorierte Verbindungen von Nucleophilen nicht so leicht angegriffen werden können. Als schwierig erweist sich schon die regioselektive Steuerung von Mono-Fluorierungsreaktionen, als noch komplizierter die diastereoselektive und enantioselective Fluorsubstitution, im Besonderen unter katalytischen Bedingungen. Voraussetzung ist, dass der Katalysator und das Fluorierungsreagenz miteinander vereinbar sind ohne dass der Katalysator selbst fluoriert wird. Für katalytisch enantioselective Fluorierungen werden stabile elektrophile Fluorquellen benötigt. Dies führte zur Entwicklung von NF-Fluorierungsmittel (Schema 22) wie SelectFluor und N-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI).



Schema 22: Elektrophile Fluor-Quellen a) Selectfluor= F-TEDA=Fluor-Triethylendiamin = 1-Chlormethyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo-[2.2.2] octan bis(tetrafluorborat) b) N-Fluorbenzolsulfonimid (NFSI)

Enders³¹ et al. berichteten 2005 über die erste α -Fluorierung von Aldehyden und Ketonen. Die dabei verwendete elektrophile Fluorquelle war Selectfluor und die Katalysatoren waren L-Prolin- und Derivate³². Die Ausbeuten und die Enantioselektivität waren mäßig Schema (23).



Schema 23

In weiteren Arbeiten über organokatalysierte enantioselektive α -Fluorierungen von Jørgensen³³, Barbas³⁴ und MacMillan³⁵, wurde NFSI als elektrophile Fluorquelle verwendet und sekundäre Amine oder Aminsalze als Katalysator eingesetzt.

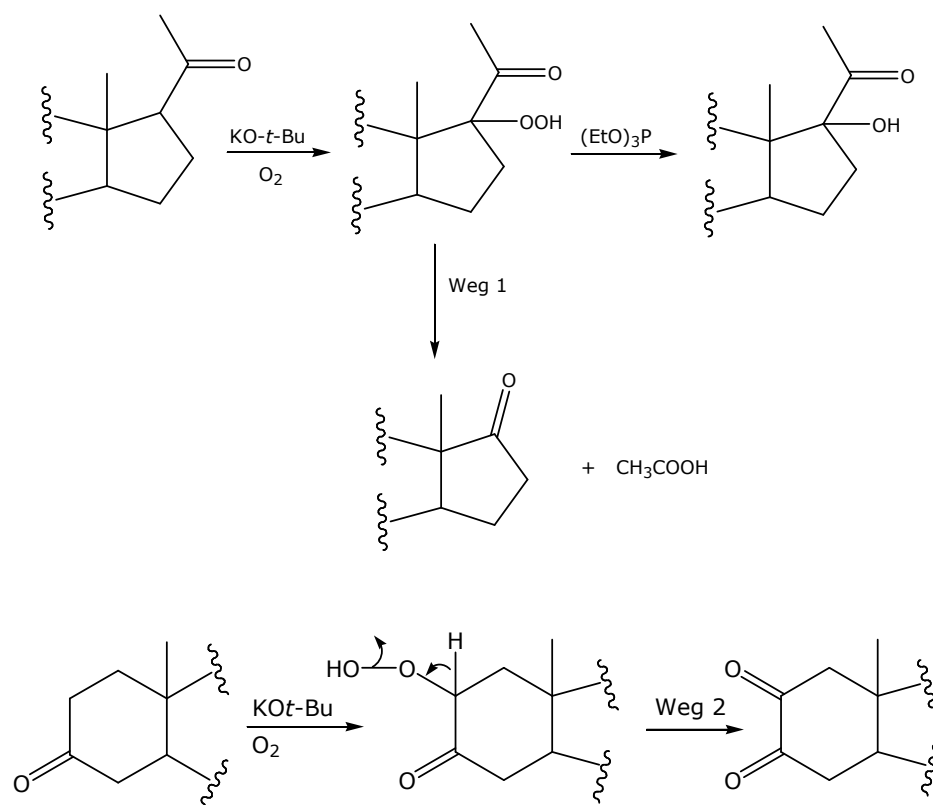
1.4 Andere Verfahren zur α -Oxidation von Carbonylverbindungen^{36,37}

Außer der Prolin-katalysierte Aminooxylierung sind noch zahlreiche andere Methoden der α -Hydroxylierung von Aldehyden und Ketonen bekannt.

In den sechziger Jahren wurden α -Hydroxy-carbonylverbindungen durch Enolat-Oxidation mit molekularem Sauerstoff bei Anwesenheit einer starken Base erzeugt, und die dabei entstehenden α -Hydroperoxyketon-Intermediate können mit Dimethylsulfid oder Triethylphosphit zum Alkohol reduziert werden.

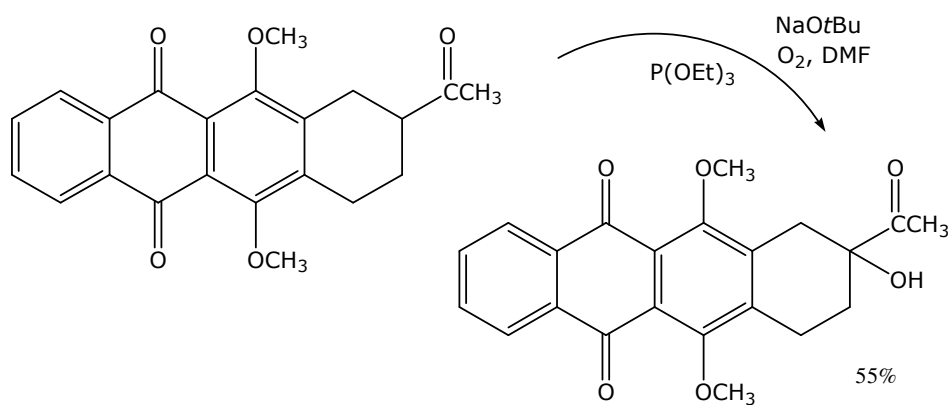
Barton und Mitarbeiter³⁸ führten so eine direkte Oxygenierung des Steroidketons Pregnan-20-on zum 17 α -Hydroxypregnan-20-on durch.

Da Ketone in Anwesenheit von molekularem Sauerstoff Reaktionsträge sind müssen sie in ihre Enolat-Ionen überführt werden um, oxidiert werden zu können. Unter neutralen Bedingungen existieren einfache Ketone kaum in ihrer Enol-Form, das Keto-Enol Gleichgewicht liegt auf der Seite der Carbonylverbindung. Enolate die aus der Carbonylverbindung mit starken Base wie z.B. LDA, KOtBu erzeugt werden besitzen die höchste nucleophile Reaktivität. Wenn Ketone diese stabilen Enolate bilden reagieren sie rasch mit Sauerstoff zu α -Hydroperoxyketonen. Werden diese nicht mit Phosphit reduziert, kann eine oxidative α -C-Bindungsspaltung einsetzen (Weg 1 Schema 24)³⁹. Will man eine Hydroxyl-Gruppe an einer enolisierbaren Methyl- oder Methylen-Gruppe einführen und besitzt das α -Hydroperoxid ein anderes enolisierbares α -Proton so führt eine Dehydratisierung zu einer α -Dicarbonylverbindung (1,2 Dione). Durch weitere Oxidationen kommt es zu einer komplexen Produkt-Mischung (Weg 2 Schema 24).



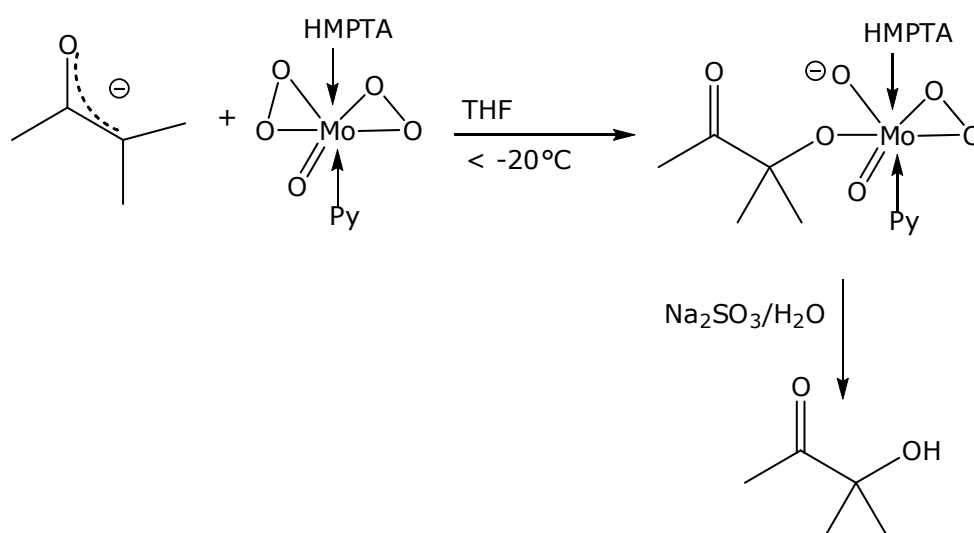
Schema 24

Deshalb werden Ketone mit tertiärem α -Kohlenstoff verwendet, um diese unerwünschten Reaktionen zu vermeiden. Wie bei Gardner et al.⁴⁰ wurde auf diese Weise das α -hydroxylierte Reaktionsprodukt erhalten (Schema 25)⁴¹.



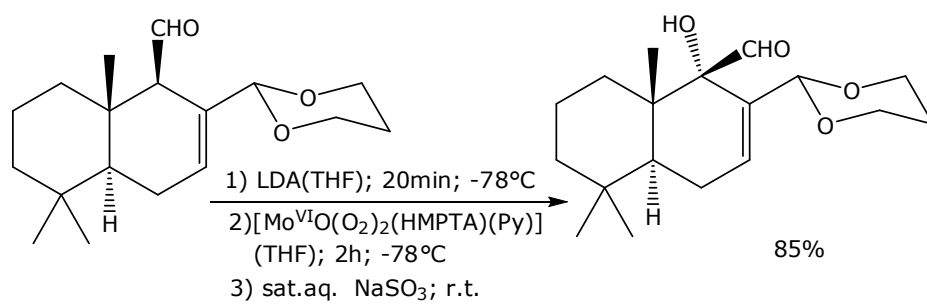
Schema 25

Vedejs^{39,43} entwickelte eine Methode für eine sterisch kontrollierte elektrophile α -Hydroxylierung von Enolaten. Das hier verwendete Oxidationsmittel ist ein Molybden(VI)peroxid Komplex. Hergestellt wurde dieser Komplex aus MoO_3 in 30% H_2O_2 durch Zugabe von HMPTA bei 40°C. Es wird ein kristallines schwer lösliches $\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{HMPTA}$ gebildet, das hygroskopisch ist und sorgfältig getrocknet werden muss. Durch eine anschließende Behandlung mit Pyridin entsteht ein hoch kristalliner und luftstabiler Komplex $\text{MoO}_5 \cdot \text{Pyridin} \cdot \text{HMPTA}$ der unter 0°C gelagert werden muss und bequem zur Enolat-Hydroxylierung eingesetzt werden kann. Wird dieses Peroxid zur Enolat/THF-Lösung (Base z.B.:LDA) bei tiefen Temperaturen zugegeben, kommt es zu einem Bruch der O-O-Bindung und es wird ein Molybdän-Ester geformt (Schema 26)^{42,43}.



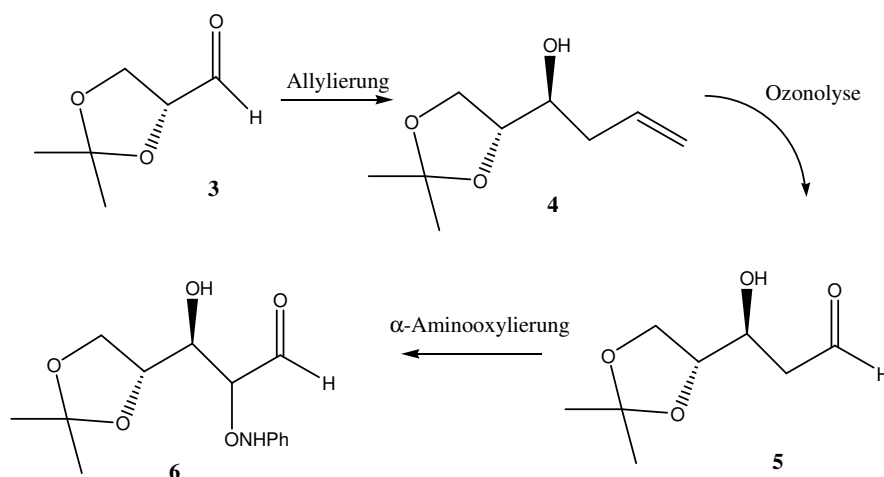
Schema 26

Nach erfolgter Reaktion wird das überschüssige Peroxid mittels Natriumsulfit zerstört, der Molybdänester wird gespalten und die α -Hydroxycarbonylverbindung kann in hohen Ausbeuten erhalten werden. Diese Reaktion wurde in der regio- und stereo-selektiven α -Hydroxylierung angewendet, wie das folgende Beispiel von S.P. Tanis, 1979 zeigt (Schema 27)^{36,44}. Dabei erfolgt die Sauerstoffaddition von cyclischen Enolaten an der weniger gehinderten Seite vom Ring.



Schema 27: Acetalgeschütztes Warburganal

1.5. Syntheseplan zur asymmetrischen α -Amino-oxylierung von 2-Desoxy-D-erythro-pentose 5



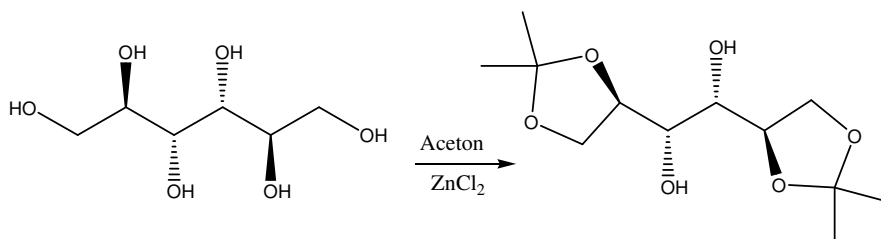
Schema 28: Syntheseplan

1.5.1 Herstellung des Synthesebausteins D-Glyceraldehyd 3

Zur Herstellung von 2-Desoxy-D-erythro-pentose wurde ein isopropyliden geschützter D-Glyceraldehyd als Synthesebaustein aus dem „chiral pool“ verwendet, der vielseitig für stereoselektive Synthesen einsetzbar ist.

Chiral pool ist ein Bestand von natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Stoffen. Dazu zählen Zucker, Terpene, Aminosäuren und Alkaloide, gewonnen aus Mikroorganismen, Pflanzen oder Pilzen, die auf verschieden Weise für stereoselektive Synthesen genutzt werden können. In der Natur ist meist nur ein Enantiomer vorhanden, L-Aminosäuren und D-Zucker. In einer chemischen Synthese ist es schwierig gezielt nur ein Enantiomer herzustellen, denn oft entstehen bei der chemischen Synthese chiraler Stoffe beide Enantiomere, die mit großem Aufwand getrennt werden müssen.

Als Synton zur Generierung des Isopropyliden-D-Glycerinaldehyds diente der Zuckeralkohol Mannitol, ein besonders kostengünstiger Baustein, der in ein Diacetonid überführt wurde. Durch die Acetalisierung bleiben die Chiralitätszentren von C₂ und C₅ in ihrer Konfiguration erhalten (Schema 29).



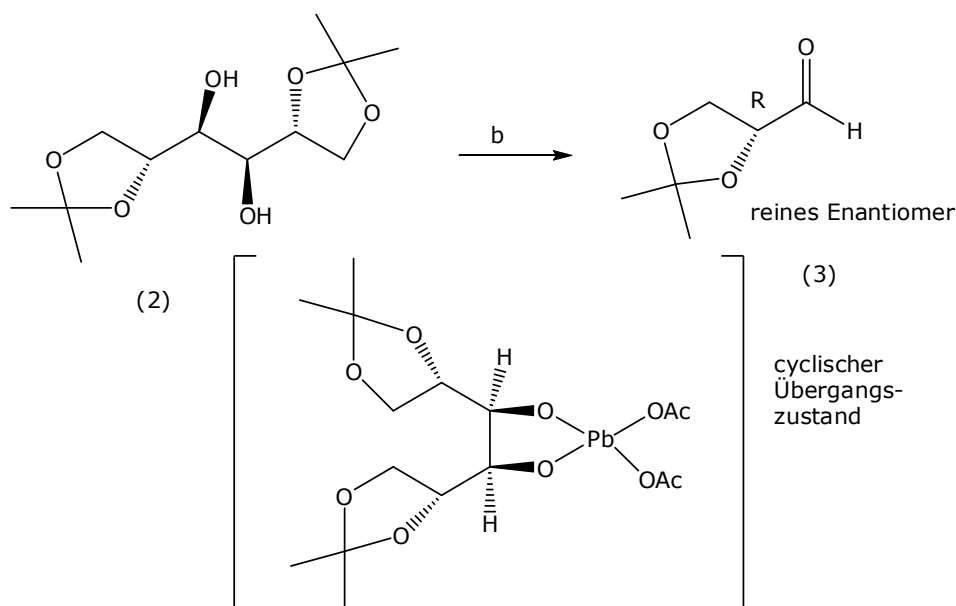
Schema 29

Die Isopropylidenschutzgruppe⁴⁵ ist basen- und thermo-stabil und wird unter normalen Bedingungen weder reduktiv noch oxidativ angegriffen. Die Schutzgruppe lässt sich durch Hydrolyse mit verdünnter wässriger Säure abspalten.

Di-O-Isopropyliden-Acetale werden häufig zum Schutz von 1,2-cis-Diol Gruppierungen verwendet. Bei cis-ständigen Hydroxyl-Gruppen besitzen die fünfgliedrigen Dioxolan-Ringe weniger Ringspannung als trans-ständigen, weshalb 1,3 Dioxolane nur mit cis-ständigen OH-Gruppen bevorzugt gebildet werden. Diese Tatsache kann zu einer regioselektiven Bisacetalisierung genutzt werden. Wasserentziehende Mittel wie wasserfreies CuSO₄ unterstützen die Reaktion. Andere Möglichkeiten zur Einführung dieser Schutzgruppe sind durch die Reaktion mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart saurer Katalysatoren gegeben.

Die Bleitetraacetatspaltung^{46,22} (b) verläuft vorzugsweise über einen cyclischen Pb(IV)säurediester, der einstufig zu Pb(OAc)₂ und zu zwei äquivalente Carbonylverbindungen zerfällt. Zur Bildung eines cyclischen Esters wird ein cis-Glykol benötigt, da sich der Mechanismus aus Abbildung (30) nur für cis-ständige Diole formulieren lässt. Substrate mit

trans-ständigen Diolen reagieren hingegen über einen acyclischen Übergangszustand.



Schema 30

Diese oxidative Spaltung der zentralen Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindung in vicinalen Diolen, kann nicht nur mit Blei(IV)acetat in organischen Lösungsmittel (Criegee-Spaltung), sondern auch mit Persäure in wässriger Phase durchgeführt werden (Malaprade-Spaltung).

In dieser Arbeit wurde D-Glyceraldehyd durch eine Indium-vermittelte Allylierung um drei Kohlenstoffatome verlängert. Für die Kettenverlängerung in der Kohlenhydratchemie erweist sich die Organo-Indium-Chemie als eine effiziente Methode.

1.5.2 Organo-Indium-Chemie

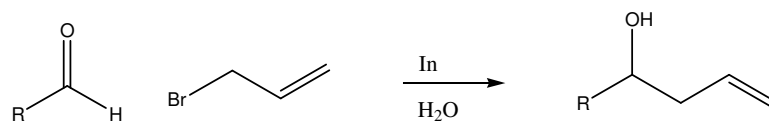
Organo-Metall Reagenzien wurden erstmals zur organischen Synthese durch Frankland⁴⁷ 1849 in der Synthese von Diethylzink aus Jodalkan mit dem Metall Zink bekannt. Diese Entdeckung führte weiter zu Reformatzky-, Barbier-, Grignard-, und Gilman-Reagenzien.

Das Grignard-Reagenz ist wegen seiner Wasserempfindlichkeit für die Kohlenhydratchemie weniger geeignet, da acide Wasserstoffe im Substrat geschützt werden müssen, und in aprotischen Lösungsmittel gearbeitet werden muß. Mit Metall-Mediatoren wie Zink, Zinn, Indium, Bismut, Blei und Cadmium können Reaktionen im wässrigen Medium durchgeführt werden. Das ist ein Vorteil für wasserlösliche Verbindungen wie Kohlenhydrate, weil sie ohne Derivatisierung direkt verwendet werden können. Eine große Anzahl von Aldehyden und Ketonen kann mit Hilfe von Indium und Allylbromid allyliert werden.

Indium ist ein weiches Metall (mp=157°C) und kommt in zwei Oxidations-stufen +3 und +1 vor. Einwertiges Indium disproportioniert im Wasser in eine Null und dreiwertige Stufe, ist sauerstoffbeständig, bildet an der Luft keine Oxide, geht aber beim Erhitzen stabile In(III)Oxide ein. Es ist alkaliresistent, löst sich aber in Mineralsäuren. Die Stabilität in Wasser ermöglicht unter milden Bedingungen Indium-unterstützte Allylierungen⁴⁸ bei Raumtemperatur in Wasser durchzuführen.

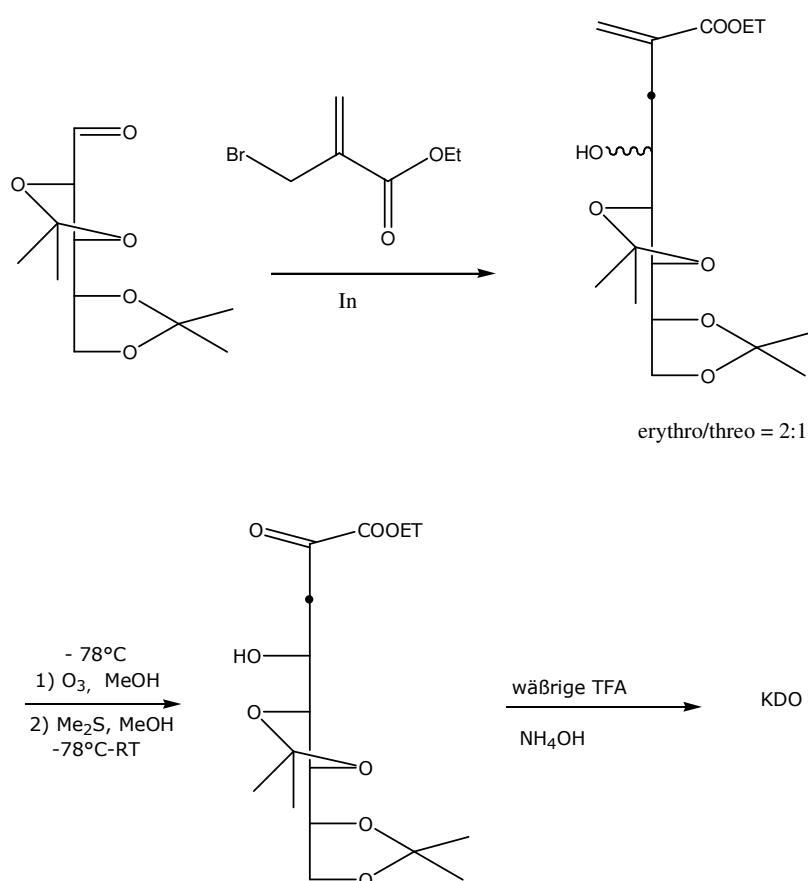
Das erste Ionisierungspotential von Indium ist gegenüber vergleichbaren Metallen wie Zink (9.4 eV), Zinn (7.3 eV), oder Magnesium (7.65 eV), sehr niedrig, und liegt mit 5.8 eV im Bereich der Alkalimetalle Li (5,4 eV) und Na (5,1 eV). Aus diesem Grunde ist Indium das geeignete Metall für wässrige Barbier-Grignard Reaktionen.

Schmid^{49,50} et al. verwendete die Indium-vermittelten Allylierungsreaktionen zur Kettenverlängerung von Kohlenhydraten um größere Analoga herzustellen und aus dem endständigen Alken nach darauffolgender Ozonolyse einen Desoxyzucker zu formen (Schema 31).

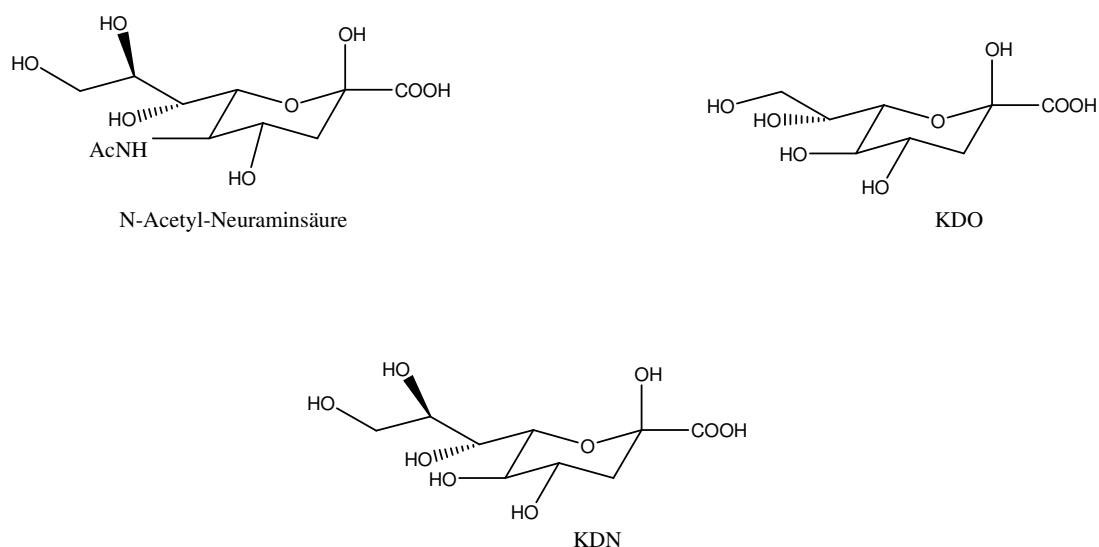


Schema 31

Die Verwendung von α -(Bromomethyl)acrylat als Allylierungs-Quelle in der Indium-unterstützten C-C-Bindung hat sich Whitesides^{51,52} et al. in der Synthese der N-acetyl-Neuraminsäure und weitere Sialinsäure Derivaten zunutze gemacht. Bei der Synthese der Ketodesoxyoctulonsäure (KDO) oder 3-Desoxy-D-manno-2-octulosonsäure wurde 2,3,4,5-di-isopropyliden-D-Arabinose mit 2-(Bromomethyl)acrylat und Indium allyliert (Schema 32). Die daraus resultierte erythro-Selektivität stimmte mit der von Schmid beobachteten Selektivität bei geschützten Hydroxy-Gruppen überein.



Schema 32

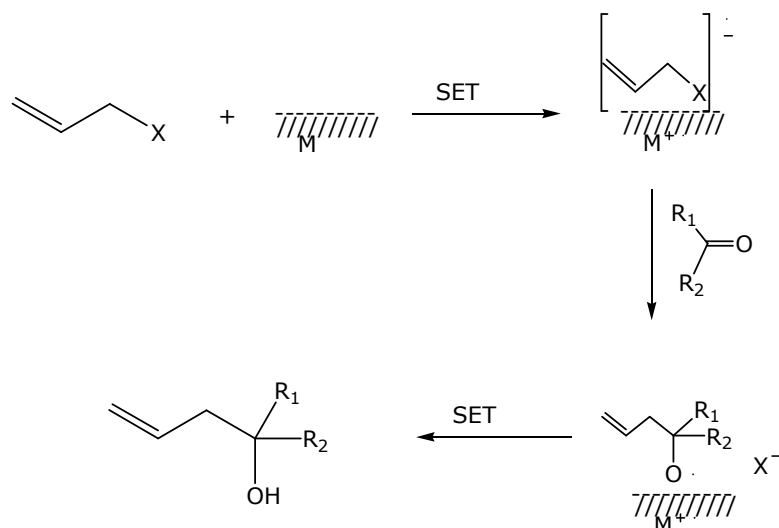


Schema 33

Chan⁵³ et al. Synthetisierte 3-Deoxy-D-glycero-galacto-nonulosonsäure (KDN) und N-Acetyl-Neuraminsäure in nur zwei Schritten.

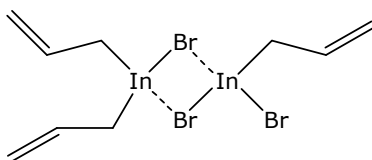
1.5.2.1 Reaktionsmechanismus der Indium-unterstützten Barbier Reaktion⁵⁴

Der Vorschlag eines Diradikalmechanismus von Lurche et al. hat sich nicht bestätigt. Es konnten keine Radikalintermediate beobachtet werden. Danach wurde von Chan⁵⁵ und Li⁵⁶ ein SET-Mechanismus (single electron transfer) entworfen. In diesem Mechanismus wird ein Radikalanion des allylischen Halogens erzeugt, das an der Metalloberfläche koordiniert ist. Die Carbonyladdition führt zur Bildung eines neutralen Radikals und das Halogenid wird freigesetzt. In einem zweiten Set-Prozess erhält man den Alkohol (Schema 34).



Schema 34

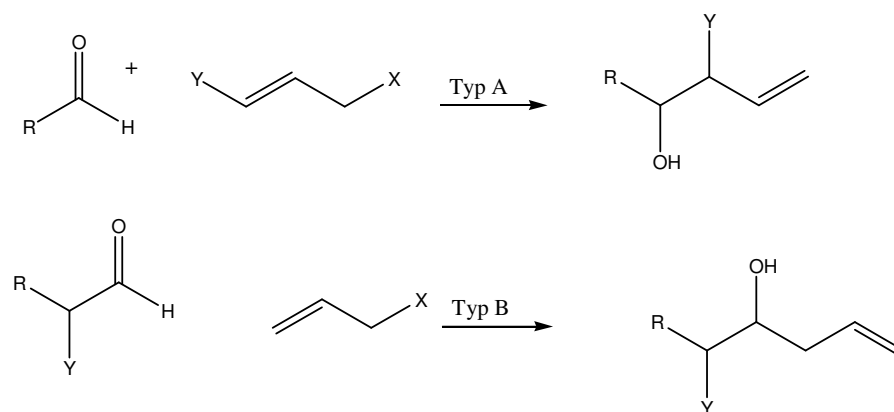
Die von Whitesides⁵⁷ et al. experimentell untermauerten Beobachtungen ergab ein Allyl-Intermediat (Schema 35). Die reaktive intermediäre Spezies der Carbonyl-Allylierung wird in situ gebildet. Aus Allylbromid und Indium bildet sich bei RT in Ethanol ein Sesquibromid, ein dimerer Komplex mit zwei tetrakoordinierten Indium-Zentren⁵⁸.



Schema 35: Strukturvorschlag für: $\text{Allyl}_3\text{X}_2\text{Br}_3$, nur zwei der drei Allyleinheiten sind reaktiv.

1.5.2.2 Diastereoselektivität in der Indium-vermittelten Allylierung

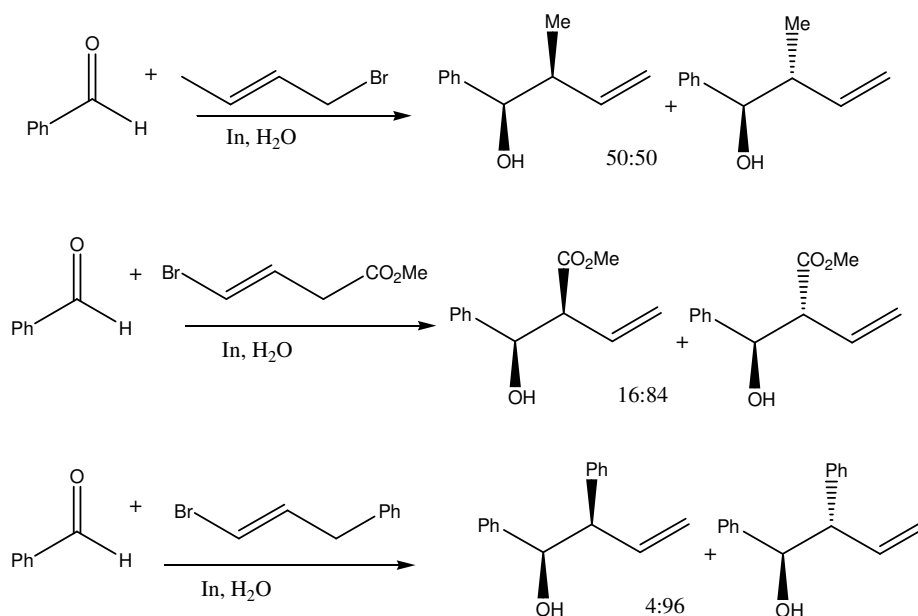
In der Diastereoselektivität wird zwischen zwei allgemeinen Typen unterschieden (Schema 36).



Schema 36

In Typ A ist die Diastereoselektivität vom Aldehyd- und Allylhalogenid-substituenten und vom sterischen Umfang des Aldehydsubstituenten abhängig Schema (37). Die anti-Diastereomere nehmen mit der Substituentengröße zu.

Mit einem Zimmerman-Traxler Übergangszustand der Allyl-Indium Spezies und der Carbonyl-Verbindung wird von Chan et al. die Selektivität erklärt.



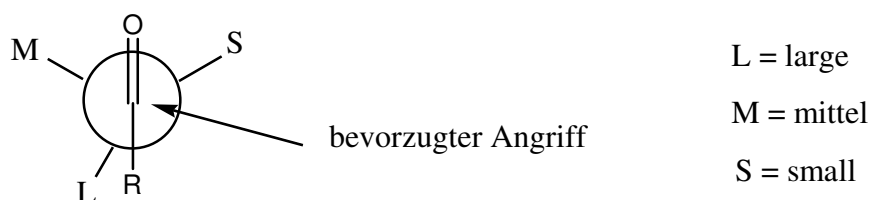
Schema 37

In Typ B hängt die syn- oder anti-Diastereoselektivität von den Eigenschaften des α -Substituenten der Carbonylverbindung ab. Ist der α -Substituent eine stark chelatisierende Gruppe (z.B. Hydroxylfunktion) so erhält man bevorzugt ein syn-Produkt, bei nicht chelatisierenden Gruppen (z.B. Methylgruppe) wird bevorzugt das anti-Produkt erzeugt.

In dieser Arbeit wurde ein Isopropylidengeschützter Glyceraldehyd Indium-unterstützt allyliert und dabei ein Diastereomerenverhältnis von 6.5:1 = erythro:threo erhalten. Dieses wird erreicht, wenn die Allylierung an einem geschützten Aldehyd durchgeführt wird, bei ungeschützten Polyhydroxyaldehyden wäre das Verhältnis der Diastereomeren 1:2 (erythro:threo)⁵⁹. Daraus ergibt sich, dass die Stereochemie der Allylierungsreaktion gesteuert werden kann.

Für eine nucleophile Addition an eine Carbonylgruppe von prochiralen Aldehyden oder Ketonen wurden verschiedene Modelle wie das Cram Chelat-Modell oder das Felkin-Anh Modell entwickelt^{60, 61}.

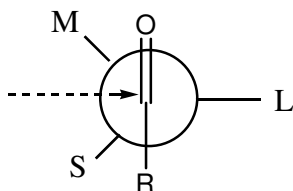
Die Cramsche Regel beruht auf dem Prinzip, dass die größte Gruppe L sich so weit wie möglich von der Carbonylgruppe entfernt positioniert. In der Newman-Projektion sind L und R ekliptisch. Ein Angriff erfolgt bevorzugt von der weniger gehinderten Seite, das ist jene mit der kleinsten Gruppe Schema (38).



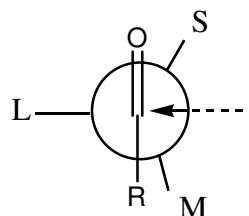
Schema 38: Cram-Modell

Mit der Cramschen Regel sind Vorhersagen der chiralen Induktion nur im begrenzten Umfang möglich. Felkin und Ahn entwickelten das Modell weiter (Schema 39). Das Felkin-Anh Modell und die Cramsche Regel unterscheiden sich in der Konformation der Carbonylgruppe. Im Felkin-

Anh Modell ist die L-Gruppe nicht antiperiplanar, sondern im rechten Winkel zur CO-Gruppe, dadurch können ungünstige Wechselwirkungen zwischen L und R vermieden werden.



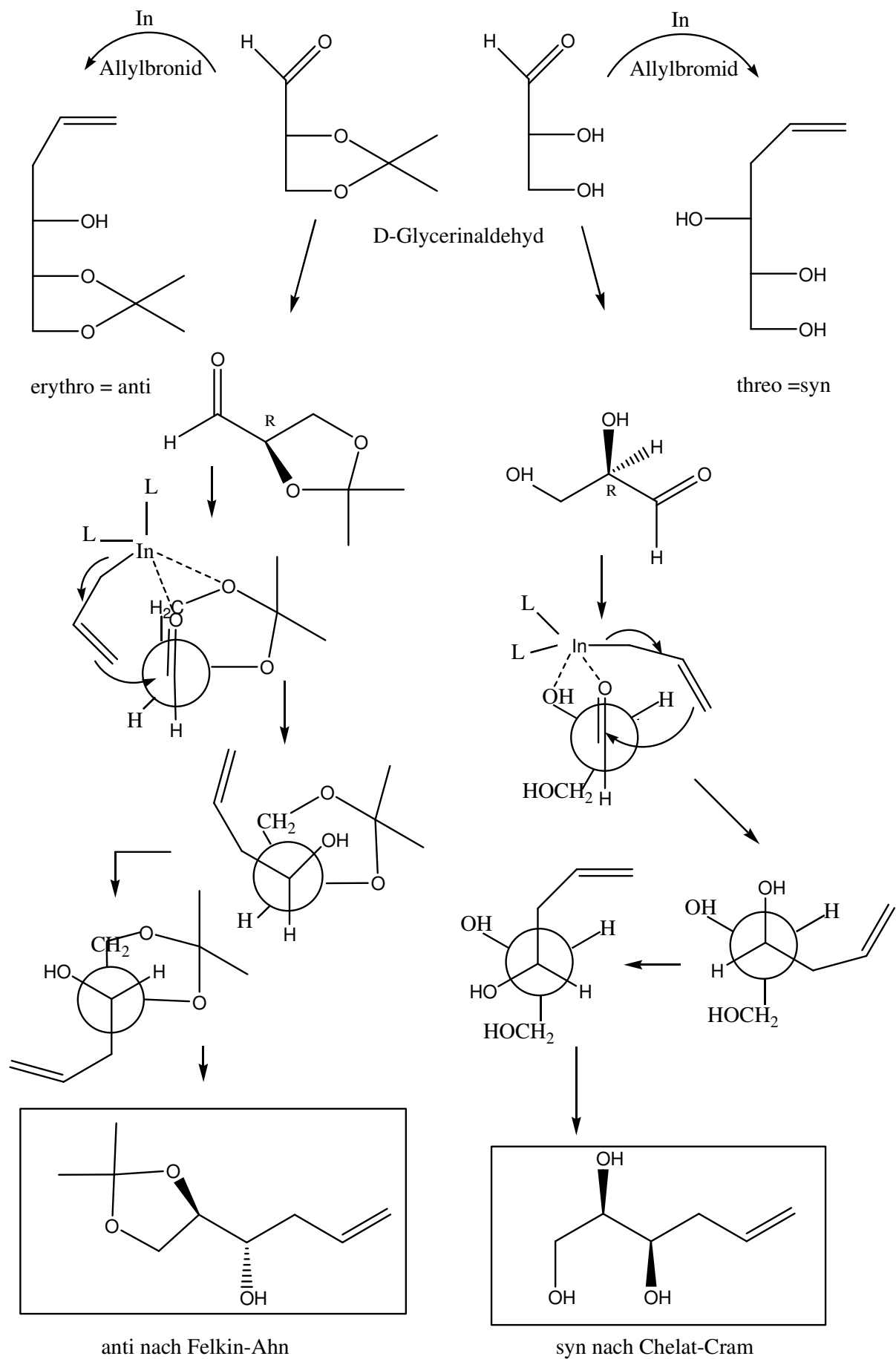
R und M sind anticlinal



R und M synclinal

Schema 39: Felkin-Ahn Modell

Erfolgt die Allylierung am hydroxylgeschützten Aldehyd, erhält man das erythro-Produkt, bei freiem Polyhydroxyaldehyd dagegen das threo-Produkt (Schema 40)



Schema 40

Zur Überführung des allylierten Glyceraldehyd in einen 2-Desoxyzucker muss ozonolysiert werden, um dann die α -Aminooxylierung durchführen zu können (Schema 28).

1.5.3 α -Aminooxylierung

Nitrosobenzen, die von Yamamoto entdeckte elektrophile Sauerstoffquelle zur asymmetrischen α -Oxygenierung von Zinn-Enolaten wird erfolgreich als elektrophile Sauerstoffquelle zur α -Aminooxylierung von Carbonylverbindungen eingesetzt. Außer den in dieser Arbeit verwendet Katalysator Prolin, gibt es noch eine große Anzahl von Prolin-Derivaten, die als Katalysator eingesetzt wurden.

Da Nitrosobenzen als Akzeptor eine höhere Reaktivität als der Aldehyd besitzt kann eine Konkurrenzreaktion wie die Selbstaldolkondensation von Aldehyden minimiert werden. Auch die Wahl des Lösungsmittels spielt eine Rolle. MacMillan stellte im Zuge seiner Cross-Aldol⁶² Reaktionen von Aldehyden fest, dass Chloroform die Homodimerisation unterdrückt, und deshalb das geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion ist. Studien über die Reaktionstemperatur von -20°C bis RT ergaben, dass bei 4°C die Reaktionsbedingungen optimal sind. Da α -Aminooxyaldehyd-Produkte im Lösung Oligomere sind, wurden sie durch Reduktion mit Natriumborhydrid in die entsprechenden primären Alkohole überführt um sie einfach isolieren zu können. Die Reaktionen können an Luft und in nicht absoluten Lösungsmitteln durchgeführt werden.

Prolin spielt auch eine Rolle in der Retro-Aldol⁶³ Reaktion, deshalb muss ein großer Überschuss an der Carbonylverbindung (Schema 21 (1)) eingesetzt werden. Die Menge des Prolin-Katalysators wurde zwischen 0.5-30 mol% variiert und es konnte festgestellt werden, dass eine größere Menge des Katalysators kürzere Reaktionszeiten ermöglicht.

MacMillans Aldehyd-Substrate lieferten Ausbeuten von 60-88% mit 97-99 % ee wie in Schema (41) gezeigt wird.

Die an den Oxidationsschritt anschließende N-O Bindungsspaltung kann mit Kupfersulfat in Methanol bei 4°C durchgeführt werden.

Die Entwicklung der organokatalysierten α -Hydroxylierung von Aldehyden ergab sich aus der prolinkatalysierten Cross-Aldol Reaktionen von MacMillan und den Arbeiten über prolinkatalysierten Aldol und Mannich Reaktionen von List et al.

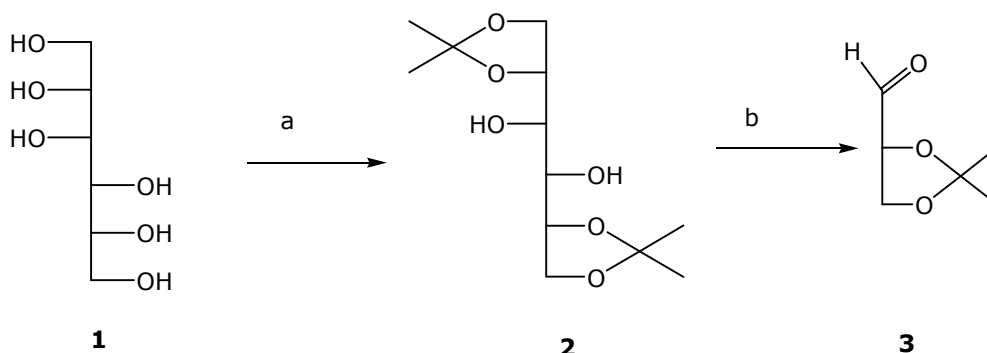
entry	R	Product	% yield ^a	% ee ^b
1	Me		88	97 ^c
2	<i>n</i> -Bu		79	98
3	<i>i</i> -Pr		85	99
4	CH ₂ CH=CH ₂		80	99 ^d
5	CH ₂ Ph		95	97 ^d
6	Ph		60	99
7	(CH ₂) ₃ OTIPS		76	98
8	CH ₂ -(3'- <i>N</i> -methyl-indole)		83 ^c	98

Schema 41 aus MacMillans Review²³

2. Ergebnisse und Diskussion

2.1. Synthese von 2-Desoxy-D-erythro-pentose 5

Als chirales Startmaterial zur Synthese von 2-Desoxy-D-erythro-pentose dient (R)-2,3-O-Isopropyliden Glyceraldehyd⁶⁴ **3**, eine Verbindung, die erstmals vor fast 70 Jahren von H. O. L. Fischer synthetisiert worden ist (Schema 42). Ausgehend von D-Mannitol wurde über zwei Syntheseschritte, einer Diacetonidschüttung^{65,66,67} (a), und einer Glycolspaltung mit Bleitetaacetat (b) ein Isopropylidengeschützter Glyceraldehyd hergestellt.



a) Aceton, ZnCl_2 , $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$, Et_2O (62%)

b) Ethylacetat, 5°C , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, 25°C , CCl_4 , Vakuumdestilliert bei $42^\circ\text{C}/14$ Torr

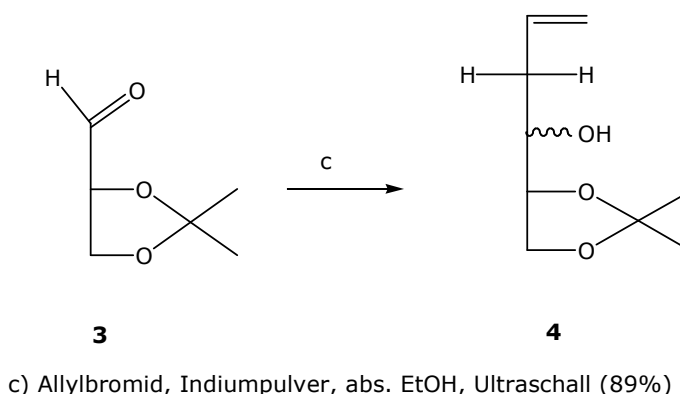
Schema 42

Die Einführung der cyclischen Acetalschutzgruppe wurde mit einem starken Überschuss an trockenem Aceton, in Gegenwart der Lewis-Säure ZnCl_2 katalysiert. Um eine Triacetonidbildung zu vermeiden musste die Reaktion bei erniedrigter Temperatur (20°C) durchgeführt werden. Der Erfolg der Reaktion ist abhängig von der raschen Vereinigung der Aceton-Zinkchloridlösung mit der Kaliumcarbonatlösung. Die Substanz wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das noch überschüssige Wasser wurde mit Toluol entfernt.

Die darauf folgende Bleitetraacetatspaltung^{46,66,67} (b) wurde in wasserfreiem Milieu vorgenommen, weil in wasserhaltigem Solvens Aldehyde, die in α -Position Sauerstoff-Funktionalitäten besitzen zur Bildung von Aldehydhydraten neigen. Das Bleitetraacetat muss im Überschuss eingesetzt werden. Zur Vermeidung von Polymerisation und Razemisierung muss die Essigsäure, die vom $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ abgespalten wird, durch Destillation mit Tetrachlorkohlenstoff entfernt werden. Tiefgekühlt ist das Produkt einige Monate haltbar.

Indiumunterstützte Carbonyl-Allylierungsreaktion⁵⁹

Zur Kettenverlängerung wurde die Allylierung von geschützten Aldehyden durch eine Barbier Reaktion mit Indium und Ultraschallunterstützung gewählt (Schema 43).



Schema 43

Der Isopropylidengeschützte Glyceraldehyd (3) wurde in Ethanol gelöst. Da die Anwesenheit von Wasser bei dieser Reaktion die Ausbeute um 1/3 reduziert, wurde ein absolutes Ethanol verwendet. Gepulvertes Indium wurde äquimolar, und Allylbromid im Überschuss zugegeben. Nach dreistündiger Reaktionszeit im Ultraschallbad wurde ein Produkt im Diastereomerenverhältnis 6.5:1 = erythro:threo erhalten.

Da der pH-Wert auf drei sinkt wird mit 1N NaOH der pH-Wert auf 7.5 gebracht, damit das Indiumhydroxid ausfällt. Mittels Zentrifuge kann das Indiumhydroxid gut vom Allylierungsprodukt (4) abgetrennt werden.

Die folgenden Reaktionen sind im Schema 44 dargestellt.

Eine anschließende Ozonolyse^{68,69} (d) vom allylierten Produkt **4** in wasserfreiem Dichlormethan bei -78°C und die anschließende reduktive Aufarbeitung mit Triphenylphosphin führte zum Aldehyd **5**. Eine Aufarbeitung mit Dimethylsulfid ergab hingegen nicht das gewünscht Produkt. Triphenylphosphinoxid wurde in Ether/Petrolether = 3 : 1 bei -20°C über Nacht auskristallisiert, und danach das Rohprodukt noch über einer Kieselgelsäule gereinigt.

Der Aldehyd **5** wurde einer direkten Prolin-katalysierten α -Aminooxylierung²³ mit Nitrosobenzen zu Produkt **6** unterzogen. Die Reaktion (e) kann an der Luft und in absoluten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die L-Prolin-Chloroform-Suspension wurde auf 4°C gekühlt und Nitrosobenzen zugegeben. Die Reaktionslösung färbt sich grün, das bedeutet dass Nitrosobenzen als Monomer vorliegt (das Dimer wäre farblos). Zur grünen Reaktionslösung wurde der Aldehyd **5** zugegeben, und nach dreistündigem Rühren bei 4°C kam es zu einem Farbumschlag von grün auf gelb, was ein Hinweis auf das Reaktionsende darstellt. Die anschließende Kontrolle ergab aber keinen Umsatz, auch nicht nach 3 Tagen Laufzeit bei 4°C. Danach wurde die Reaktionslösung für 21 Stunden auf 60°C erhitzt, die Reduktion zum Alkohol wurde mit Natriumborhydrid durchgeführt. Anschließend wurde mit Toluol/Essigester= 1:1 gesäult. Die NMR-Analyse ergab, dass sich das Aminooxylierungsprodukt **6** nicht gebildet hatte.

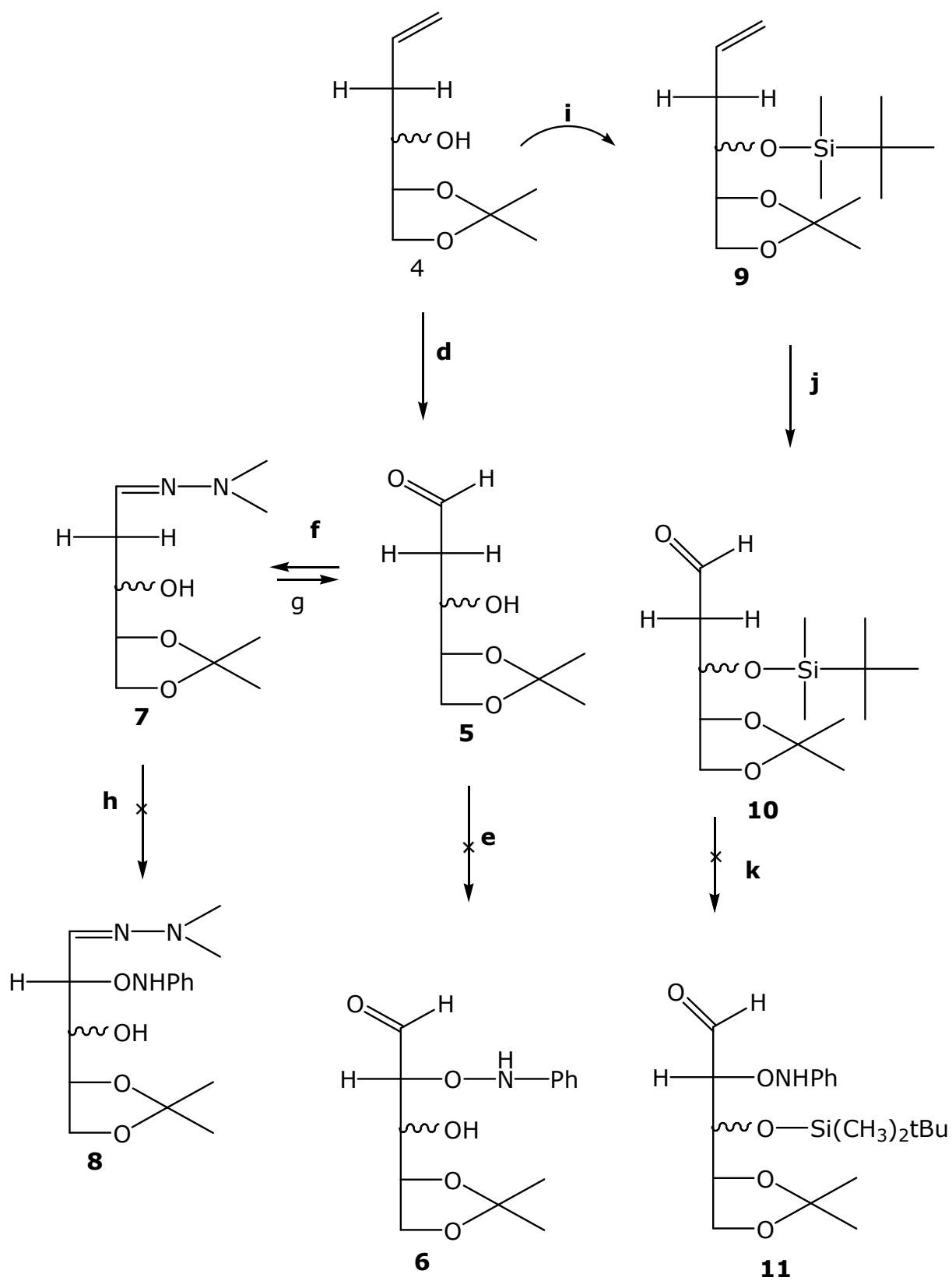
Um herauszufinden, ob MacMillan's α -Aminooxylierung auch an einem Derivat der Carbonylgruppe, wie einem Hydrazon⁷⁰ (f) möglich ist, wurde der Aldehyd **5** zum Hydrazon **7** mit 1.2 equ. Dimethylhydrazin umgesetzt. Eine α -Aminooxylierung (h) von **7** zu **8** konnte nicht erzielt werden, das Edukt blieb unverändert.

Bei der Hydrazonabspaltung (g) mit 0.01 M H₂SO₄ und zehnstündigem rühren bei RT, wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die Ausbeute lag unter 1% im Verhältnis 1:1 Edukt/Produkt. Es wurde auch eine Hydrazonabspaltung mit THF und 1.2 equ. 1N HCl versucht, mit gleicher Ausbeute. Die Hydrazonabspaltung wäre auch über eine Ozonolyse möglich.

Ein weiterer Versuch, die Prolin-katalysierte Reaktion mit Nitrosobenzen durchzuführen, erfolgte über einem C3-Hydroxyl geschützten Aldehyd (i). Die freie Hydroxylgruppe von Produkt **4** wurde mit einer *t*-Butyldimethylsilylgruppe⁷¹ geschützt **9**, danach wurde mit der Ozonolyse³⁶ (j) der Aldehyd **10** hergestellt, und die α -Aminooxylierung (k) durchgeführt. Die NMR Analyse ergab nur Edukt, kein Produkt **11**.

Reaktionsbedingungen für Schema 44:

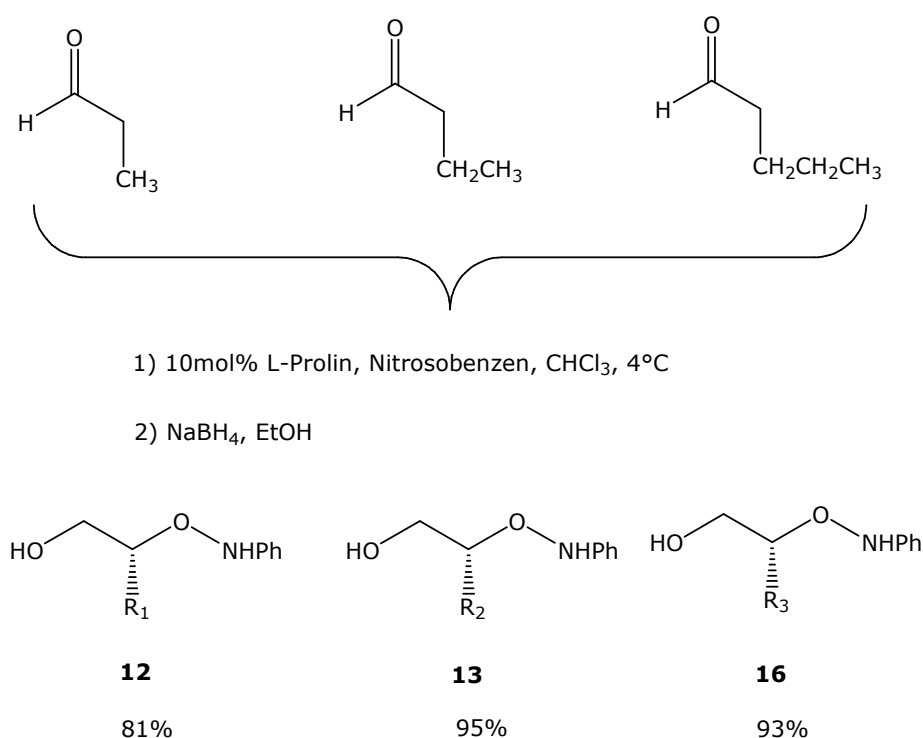
d) CH₂Cl₂, O₃, -78°C, PPh₃; e) 10 mol% L-Prolin, Nitrosobenzen, 4°C, CHCl₃; f) abs. Et₂O, Dimethylhydrazin (72%); g) THF, 1.2 equ. 1N HCl; h) CHCl₃ Nitrosobenzen, 4°C; i) *t*-Butyldimethylsilylchlorid, DMF, Imidazol j) CH₂Cl₂/MeOH 6:1, O₃, -78°C, PPh₃; k) 10mol% L-Prolin, Nitrosobenzen, 4°C, CHCl₃; NaBH₄, EtOH.



Schema 44

2.2 α -Aminooxylierung von einigen Aldehyden

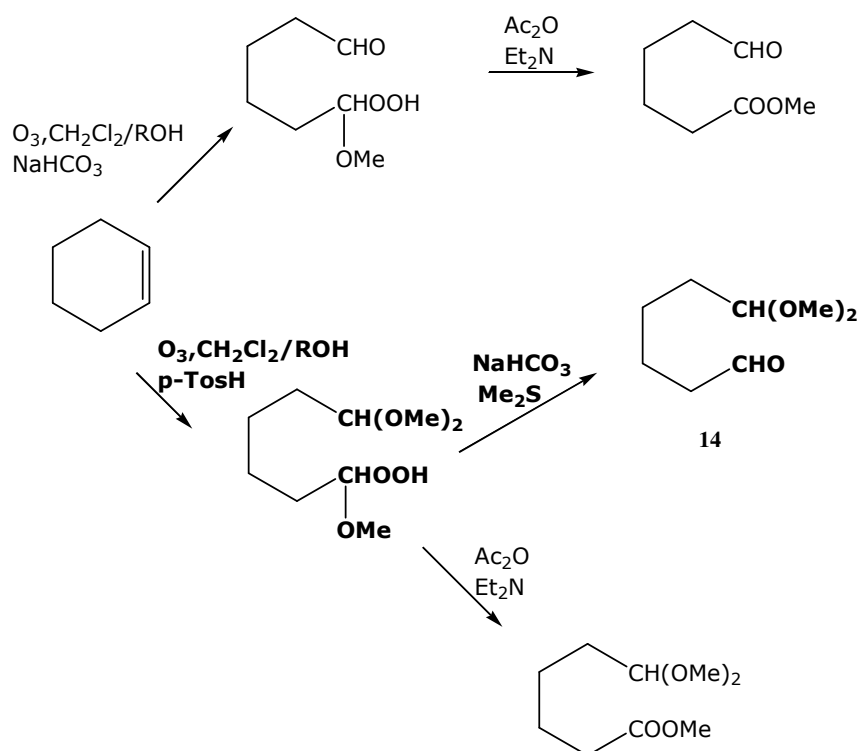
Alle drei Reaktionen (Schema 45) wurden nach der MacMillan²³ Methode durchgeführt, und sehr gute Ausbeuten erzielt. Das gereinigte Produkt **16** ist jedoch bei RT nur 7 Stunden, und unter Kühlung bei 4°C nur 2 Tagen stabil.



Schema 45

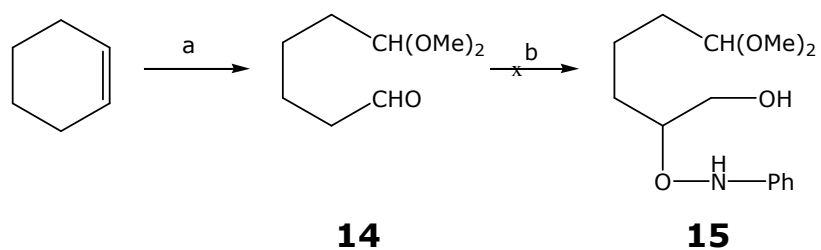
2.2.1 Stuard L. Schreiber-Synthese^{72, 73}

Nach einer von Stuard L. Schreiber⁷⁴ entwickelten Synthesesequenz wurde 6,6-Dimethoxyhexanal gewonnen (Schema 46).



Schema 46: Stuard L. Schreiber Synthese

Die ozonolytische Bindungsspaltung von Cyclohexen liefert, bei Anwesenheit von Alkohol, eine offenkettige Verbindung mit einem Aldehyd und einer α -Alkoxyhydroperoxid-Funktionalität. Durch unterschiedliche Aufarbeitungsmethoden des Peroxides ergibt sich eine Reihe von Produkten mit unterschiedlichen terminalen funktionellen Gruppen. Der hier gewählte Reaktionsweg war die Addition der p-Toluolsulfonsäure die zum Acetal-Alkoxy-Hydroperoxid führte. Die Säure wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und danach mit Dimethylsulfid reduziert, das zum Acetalaldehyd **14** führte.



Schema 47: a) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1, O_3 , -78°C , p-Toluolsulfonsäure, NaHCO_3 , Dimethylsulfid; b) Nitrosobenzen, 10 mol% L-Prolin, CHCl_3 , 4°C ; NaBH_4 , EtOH.

Die α -Aminooxylierung **14** wurde nach MacMillan durchgeführt, und die NMR-Analyse ergab, dass auch in diesem Fall keine α -Aminooxylierung **15** stattgefunden hat (Schema 47).

3. Experimenteller Teil

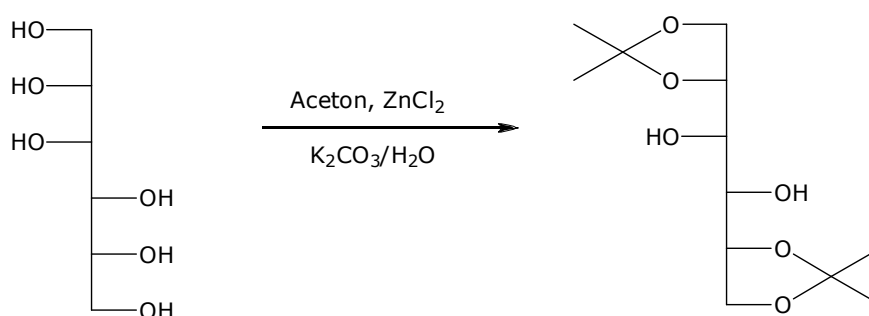
3.1. Allgemeine Methoden:

Die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren wurden auf einem „Avance“ DPX 250 bzw. einem „Avance“ DPX 400 Spektrometer der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung (δ) ist in parts per million (ppm) angegeben, referenziert auf das jeweilige Lösungsmittel (CDCl_3 mit 7.26 ppm) und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz). Die Elektronenstoß-Ionisations-Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 8230-Gerät und das Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrum wurde mit einem Finnigan MAT 900-Gerät aufgenommen. Für säulenchromatographische Trennungen wurde Merck-Kieselgel 60 (0.0040-0.063 mm) verwendet. Zur Analyse mittels Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigplatten mit Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte um UV-Licht, durch Anfärben mit Jod, durch eintauchen in eine wässrige KMnO_4 -Lsg. oder durch Eintauchen in eine Ammoniummolybdat-Cersulfat-Lösung (48 g $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 2 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ in 1000 ml 10%-iger Schwefelsäure gelöst), oder durch eintauchen in eine Anis-Adehyd-Schwefelsäure-Lösung (0.5 ml Anisaldehyd in 50 ml Eisessig und 1 ml Schwefelsäure gelöst) mit anschließender Verkohlung mittels Heatgun. Die verwendeten Lösungsmittel wurden destilliert. Die absolutierten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb 4\AA aufbewahrt. Diethylether (Et_2O) wurde durch Destillieren über eingepresstes Natrium mit Benzophenon, Aceton durch Destillieren über Phosphorpentoxid getrocknet. Dichlormethan wurde über Alox filtriert.

3.2. Chemische Synthesen

1,2,5,6-Di-O-isopropyliden D-mannitol (2)

oder (1S,2S)-1,2-Bis((4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-1,2-ethandiol
(C₁₂H₂₂O₆; M = 262,3 g/mol)



Zinkchlorid (42 g, 308 mmol) wurde in 210 ml abs. Aceton gelöst, und auf 20°C gekühlt. Nach Zugabe von D-Mannitol (27 g, 148 mmol) wurde 3 Stunden gerührt und danach das unreaktierte Mannitol abfiltriert. Einer wässrigen Lösung aus Kaliumcarbonat (53 g/ 53 ml) wurden 210 ml Diethylether zugegeben, für 2 Stunden stark gerührt, und dann sehr rasch mit der filtrierten Aceton-Zink-Chloridlösung vereint. Bei 25°C wurde noch 1 Stunde gerührt. Der weiße Zinkcarbonatniederschlag wurde abfiltriert, mit einem Ether-Aceton-Gemisch (1:1) 3x gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, in Toluol gelöst, am Rotavapor einrotiert und über 17 Stunden an einer Ölpumpe getrocknet. Das Produkt ist weiß kristallin.

Ausbeute: m = 24 g (62% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

1.35 & 1.41 (2 x s, 12H, (CR₂(CH₃)₂), 3.74 (d, 2H (-CRH-OH), J= 6.27 Hz)

3.94-4.00 (m, 2H, -(CRH-), 4.09-4.21 (m, 4H, -(CH₂-OR)

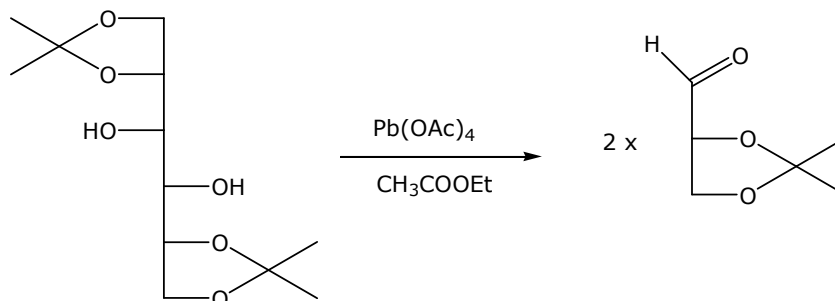
¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

109.77, 76.69, 71.62, 67.13, 25.73, 27.11

(R)-2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd (3)

oder (4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd

(C₆H₁₀O₃; M = 130,14 g/mol)



Diaceton-D-Mannitol **2** (5 g; 19.06 mmol) wurde in 36 ml Ethylacetat gelöst, dann auf 5°C gekühlt und Bleitetraacetat (8.4 g; 20 mmol) in kleinen Portionen zugegeben. Die Reaktion wurde auf 25°C erwärmt und über 2.5 Stunden gerührt. Nach der Zugabe von 0.5 ml Glykol wurde die Reaktions-Mischung über Celite 545 filtriert. Die klare Flüssigkeit wurde einrotiert, und der Rückstand wurde 3 x in 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und einrotiert. Der Aldehyd wurde bei 42°C/14 Torr in Vakuum destilliert. Die farblose klare Flüssigkeit ist tiefgekühlt einige Monate haltbar.

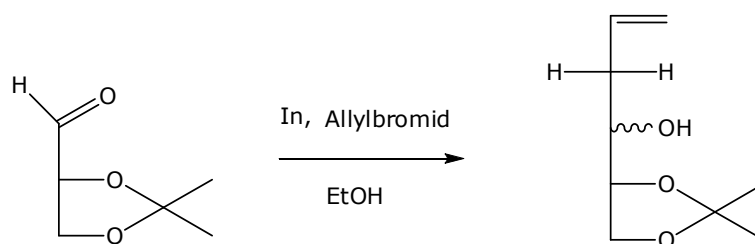
Ausbeute: m = 2.4 g (49% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

1.46 & 1.39 (2 x s, 6H, -C-(-CH₃)₂), 4.04-4.17 (m, 2H, -(CH₂-OR),
4.33-4.36 (m, 1H, -(CRH-OR), 9.69 (d, 1H, -(CHO), J= 1.90 Hz)

(2R)-1,2,-O-Isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol (4)

(C₉H₁₆O₃; M = 172.22 g/mol)



In 20 ml abs. Ethanol wurden Isopropylidenaldehyd **3** (768 mg; 5.9 mmol) gelöst, danach wurde gepulvertes Indium (677mg; 5.9 mmol) und Allylbromid (1.29 ml; 15 mmol) zugegeben. Nach 3 Stunden Ultraschallbehandlung (DC-Kontrolle: Ethylacetat / Dichlormethan 1:1; Färbereagens: Ammonium-molybdat-Cersulfat-Lösung) wurde der pH mit 1 N NaOH auf 7.5 eingestellt. Die Lösung wurde vom Indium Niederschlag dekantiert und der Niederschlag noch 2x mit Ethanol gewaschen. Die vereinigten ethanolischen Phasen wurden einrotiert. Weil das farblose Öl noch durch einen Feststoff verunreinigt war, wurde die Substanz in CH₂Cl₂ gelöst und über eine Nutsche filtriert. Die Kristalle wurden 2x mit CH₂Cl₂ gewaschen, und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

Ausbeute: m = 886 mg (89% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]

1.36 & 1.43 (2 x s, 6H, -C-(CH₃)₂), 2.33-2.16 (m, 2H, -(CH₂-CH=CH₂)), 3.75-3.79 (m, 1H, -(CRH-OH)), 3.92-4.02 (m, 3H, -(CH₂-(OC(CH₃)₂O-CR₂H-))), 5.19-5.10 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.89-5.79 (m, 1H, -CH=CH₂)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

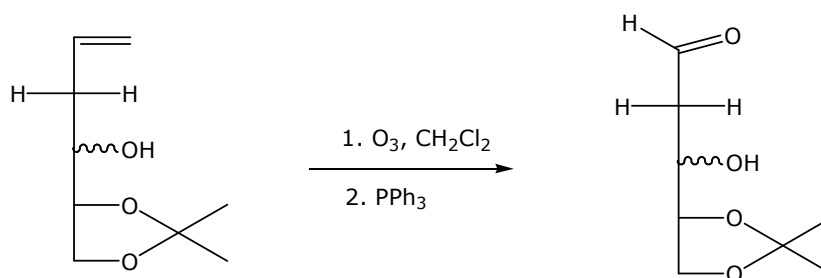
Zwei Diastereomere im Verhältnis 6.5(¹³C_a) : 1(¹³C_b)

¹³C_a: 134.37, 118.73, 109.48, 78.49, 70.80, 38.30, 26.94, 25.66

¹³C_b: 134.37, 118.28, 109.48, 78.87, 71.96, 38.66, 27.00, 25.96

4,5-O-Isopropyliden 3,4,5-triol pentanal (**5**)

(C₈H₁₄O₄; M = 174.19 g/mol)



In 120 ml abs. Dichlormethan wurde (2R)-1,2-O-Isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol **5** (807 mg; 4.68 mmol) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurde so lange Ozon eingeleitet, bis sich die Reaktionslösung intensiv blau färbte. Nach 10 min Durchleiten von Luft wurde unter rühren 1.3 g Triphenylphosphin (4.8 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf RT gebracht. Zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid wurde die Lösung einrotiert, Ether/ Petrolether = 3:1 zugegeben und bei - 20°C über Nacht zum Auskristallisieren gebracht. Die Kristalle wurden abfiltriert, das Roh-Produkt am Rotavapor eingengt und auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl₂ / Aceton = 4:1).

Ausbeute: m = 632 mg (79% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

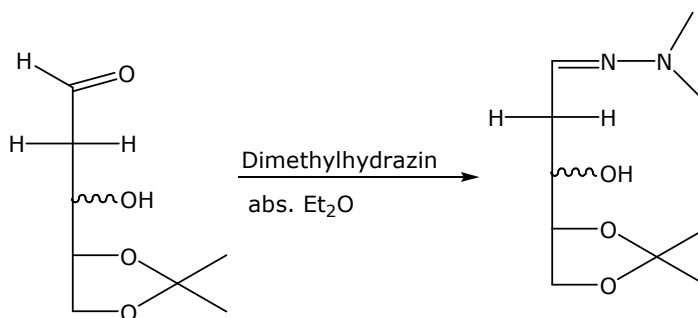
1.34 & 1.40 (2 x s, 6H, -C-(-CH₃)₂), 2.56-2.86 (m, 2H, -(CH₂-CHO)),

3.92-4.04 (m, 4H, -(CH₂-OR), -CH(-OR)-, -CH(-OH)-), 9.84 (s, 1H -(CHO))

1,2-O-Isopropyliden-5-N,N-dimethylhydrazono-pentan-1,2,3-triol
(7)

1-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-3-(2,2-dimethylhydrazono)propan-1-ol

(C₁₀H₂₀O₃N₂; M = 216.28 g/mol)



In 1.3 ml abs. Et₂O wurden 0.49 g (2.81 mmol) 1,2-O-Isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol **5** gelöst und über eine Spritze 253 µl Dimethylhydrazin langsam zugetropft. Die hellgelbe klare Lösung wurde über Nacht gerührt, und nach einer DC Kontrolle (Laufmittel: CH₂Cl₂/Aceton 2:1) in 17 ml Et₂O aufgenommen und mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen. Danach wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

Ausbeute: m = 429 mg (72% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

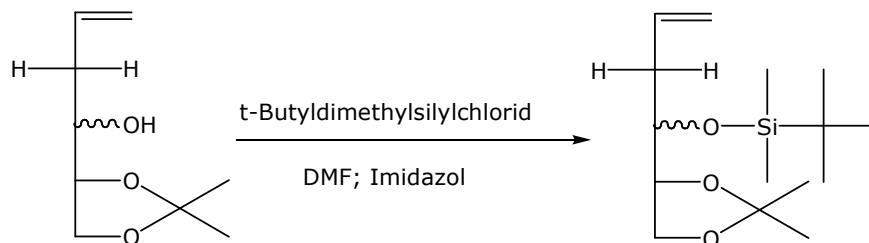
1.35 & 1.40 (2 x s, 6H, -C-(CH₃)₂), 2.50-2.40 (m, 2H, -(CH₂-CH=N-)), 2.74 (s, 6H, -N-(CH₃)₂), 3.96-3.98 (m, 1H, -(CRH-OH)), 3.98-4.08 (m, 3H, -(CH₂-CRH-)), 6.74 (t, 1H -(CH=N-) J=4.24 Hz)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

135.51, 109.59, 78.35, 71.35, 67.02, 43.43, 35.68, 27.08, 25.73

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-1,2-O-isopropyliden-hex-5-en-1,2,3-triol
(9)

(C₁₅H₃₀O₃Si; M = 286.49 g/mol)



In 3 ml Dimethylformamid wurden 384 mg (2R)-1,2,-O-Isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol **4** (2,23 mmol) gelöst. Bei 20°C wurden 789 mg Imidazol (11.6 mmol, 5.2 equiv.) und *t*-Butyldimethylsilylchlorid (844 mg; 5.6 mmol; 2.5 equiv.) portionsweise zugegeben. Die Temperatur wurde auf 50°C erhöht und über 4 Stunden gerührt.

Danach wurde die Reaktionslösung auf 20°C gekühlt, ges. NH₄Cl-Lösung zugegeben und 3x mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Das Produkt ist teilweise auskristallisiertes Glas.

Ausbeute: m = 533 mg (84% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]

0.08 (s, 6H, -Si(CH₃)₂-), 0.89 (s, 9H, -Si(CH₃)₂-**tBu**)-, 1.33 & 1.40 (2 x s, 6H, -C-(CH₃)₂), 2.30 (t, 2H, -(CH₂-CH=CH₂) J=6.17 Hz), , 3.80-3.82 (m, 2H, -CR**H**OR, -CR**H**-O-), 3.96-3.98 (m, 2H, -(CH₂OR), 5.09 (t, 2H, -CH=CH₂ J=8.55 Hz), 5.79-5.90 (m, 1H, -CH=CH₂)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

Zwei Diastereomere: das Haupdiastereomer ist ¹³C_a das Verhältnis liegt bei 6:1

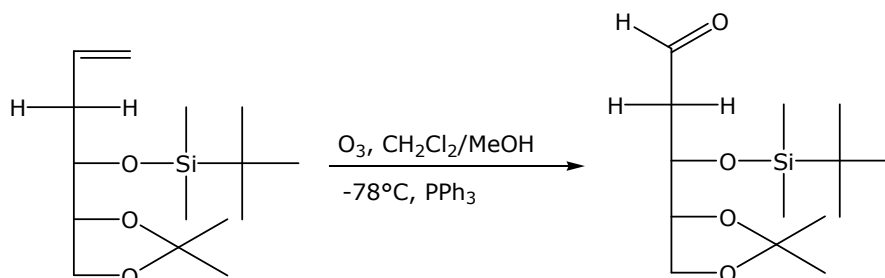
$^{13}\text{C}_a$: 134.52, 117.89, 109.20, 78.26, 72.51, 66.56, 39.55, 27.10, 26.23,
25.87, 18.58, -3.77, -4.11

$^{13}\text{C}_b$: 135.63, 117.16, 109.05, 78.80, 73.44, 65.83, 37.92, 27.09, 26.23,
25.58, 18.58, -3.77, -4.11

3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-4,5-O-isopropyliden-pentanal (**10**)

oder 3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-3,2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)propanal

(C₁₄H₂₈O₄Si; M = 288.46g/mol)



In 31,5 ml abs. CH₂Cl₂/MeOH (6:1) wurden 524 mg 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-1,2-O-Isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol **9** (1.82 mmol) gelöst und auf -78°C gekühlt. Es wurde so lange Ozon eingeleitet, bis die Reaktionslösung eine blaue Farbe erreicht. Nach 10 min Durchleiten von Luft wurden unter Rühren 4,32 g Triphenylphosphin (9 equiv.) zugegeben. Die Lösung wurde auf RT gebracht, über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt. Zur Abtrennung von Triphenylphosphinoxid wurde Ether: Petrolether (3:1) zugegeben und bei -20°C über Nacht zum auskristallisieren gebracht. Die Kristalle wurden mittels Nutsche abfiltriert. Das Rohprodukt wurde auf einer Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel: Petrolether/CH₂Cl₂ = 1:9) und man erhält ein durchsichtiges hellgelbes Öl.

Ausbeute: m = 428 mg (82% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

0.11 & 0.07 (2 x s, 6H, -Si(CH₃)₂-), 0.89 (s, 9H, -Si(CH₃)₂-*t*-Bu), 1.3 & 1.33 (2 x s, 6H, -C(CH₃)₂-), 2.66 (ddd, 2H, -CH₂CHO J=2,51), 3.75-3.88, (m, 1H, -CH-O-SiMe₂-), 3.95-4.18, (m, 3H, -CH₂-O-R, -CHR-) 9.82 (t, 1H, -CHO, J=2.57)

^{13}C -NMR (400 MHz; CDCl_3) δ [ppm]:

Zwei Diastereomere im Verhältnis 5($^{13}\text{C}_a$):1($^{13}\text{C}_a$):)

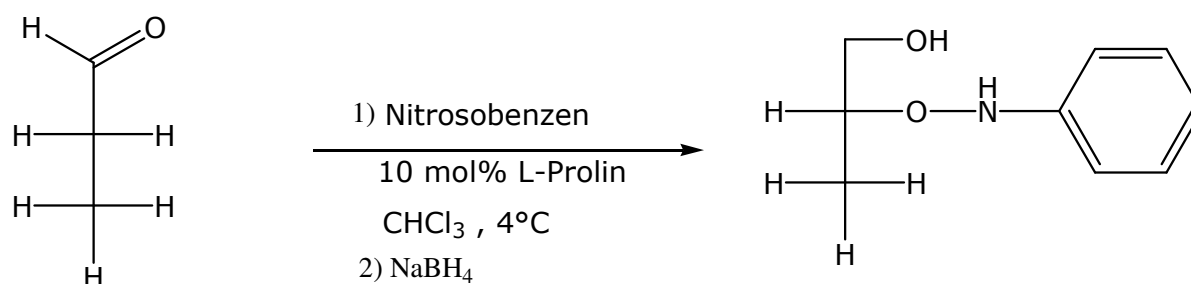
$^{13}\text{C}_a$: 201.16, 110.02, 78.98, 70.05, 67.53, 49.27, 26.98, 26.09, 25.58,
18.34, -3.9, -4.22

$^{13}\text{C}_b$: 201.16, 110.02, 77.70, 68.50, 65.35, 46.92, 26.60, 26.10, 25.24,
18.34, -3.9, -4.22

Weitere Synthesen

(R)-2-(N-Phenylaminoxy)-propan-1-ol (12)

(C₉H₁₃O₂N; M = 167.2 g/mol)



Die Suspension von von 10 mol% L-Prolin (35 mg; 0.3 mmol) und 500 µl CHCl₃ wurde auf 4°C gekühlt, und 107.1 mg Nitrosobenzene (1 mmol) in einer Portion zugegeben. Nachdem die Lösung eine grüne Farbe erreichte, wurden 0.21 ml Propionaldehyd (3 mmol) in einer Portion zugegeben. Nach einer Stunde rühren kam es zu einer Farbänderung nach gelb. Nach einer DC-Kontrolle (Laufmittel: CH₂Cl₂:EE= 4:1) wurde die Reaktionslösung in einer Ethanol-Suspension mit NaBH₄ (1.6 mmol NaBH₄ in 12 ml EtOH) bei 0°C 20 min gerührt. Danach wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet.

Ausbeute: m = 135 mg (81% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

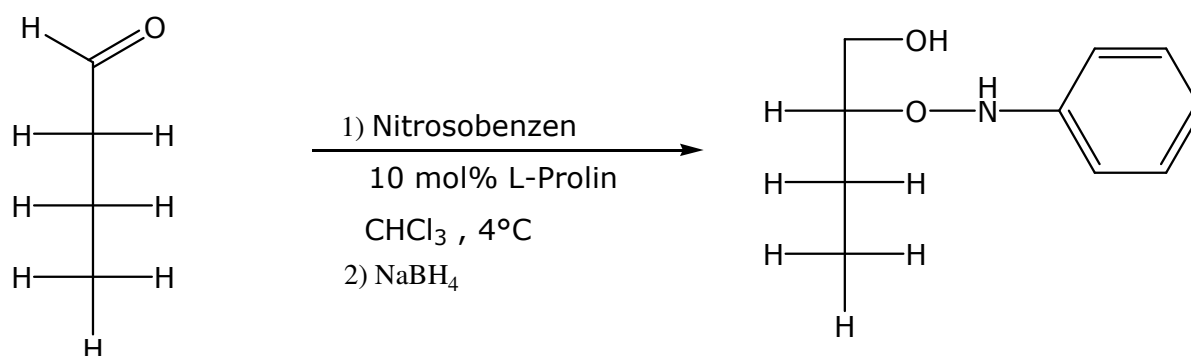
7.26-7.32 (m, 2H, ArH), 6.97-7.01 (m, 3H, ArH), 4.12-4.16 (m, 1H, -CH_R-O-), 3.71-3.79 (m, 2H, -CH₂-OH), 1.27 (d, 3H, -CH₃ J=6.43 Hz)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

148.90, 129.07, 122.79, 115.11, 80.45, 66.87, 15.82

(R)-2-(N-Phenylaminooxy)-butan-1-ol (13)

(C₁₀H₁₅O₂N; M = 181.23 g/mol)



In einen Rundkolben wurde 10 mol% L-Prolin (35 mg; 0.3 mmol) in 500 µl CHCl₃ suspendiert und auf 4°C gekühlt. Danach wurden 107 mg Nitrosobenzen (1 mmol) in einer Portion zugegeben. Nachdem die Lösung eine grüne Farbe erreichte, wurden 0.27 ml Butyraldehyd (3 mmol) in einer Portion zugegeben. Die gelbe Farbe der Reaktionslösung zeigt das Reaktionsende nach einer Stunde an. Nach einer DC-Kontrolle (Laufmittel: CH₂Cl₂:EE= 6:1) wurde zur Aufarbeitung die Reaktionslösung in einer Ethanol-Suspension mit NaBH₄ (1.6 mmol NaBH₄ in 12 ml EtOH) bei 0°C 20 min gerührt. Danach wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet.

Ausbeute: m = 172 mg (95% d. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

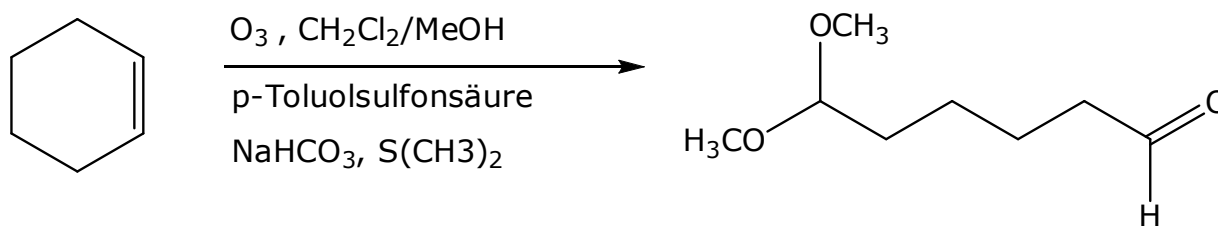
7.27-7.30 (m, 2H, ArH), 7.01-7.04 (m, 3H, ArH), 3.80-3.92 (m, 3H, -CRH-CH₂-OH), 1.76-1.59 (m, 2H, CH₃-CH₂-), 1.05 (t, 3H, -CH₃ J=7.50 Hz)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

148.86, 129.48, 122.85, 115.25, 85.70, 65.32, 23.32, 10.56

6,6-Dimethoxyhexanal (14)

(C₈H₁₆O₃; M = 160.21 g/mol)



3.8 ml Cyclohexen (38 mmol), wurde in 125 ml wasserfreies CH_2Cl_2 und 25ml wasserfreies Methanol gelöst und auf $-78^\circ C$ gekühlt. Danach wurde Ozon so lange eingeleitet, bis die Lösung tiefblau gefärbt war. Danach wurde mit Luft durchgeleitet, bis die blaue Färbung wieder verschwunden war. Das Kältebad wurde entfernt, 660 mg $p\text{-Toluolsulfonsäure}$ zugegeben und gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung RT erreicht hatte wurde noch 90 min weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 1.05 g (12.5 mmol) wasserfreiem Natriumhydrogencarbonat versetzt und 15 min gerührt. Danach wurden 6 ml abs. Dimethylsulfid (75 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die Lösung wurde auf ca. 25 ml eingengt, mit 50 ml Dichlormethan versetzt und mit 38 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch 2x mit je 50 ml Dichlormethan gewaschen, die vereinigten organischen Phasen wurden noch mit 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt, und das Produkt über 20 Stunden an einer Ölpumpe getrocknet. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: $m = 4.3\text{ g}$ (72% D. Th.)

$^1H\text{-NMR}$ (250 MHz; $CDCl_3$) δ [ppm]:

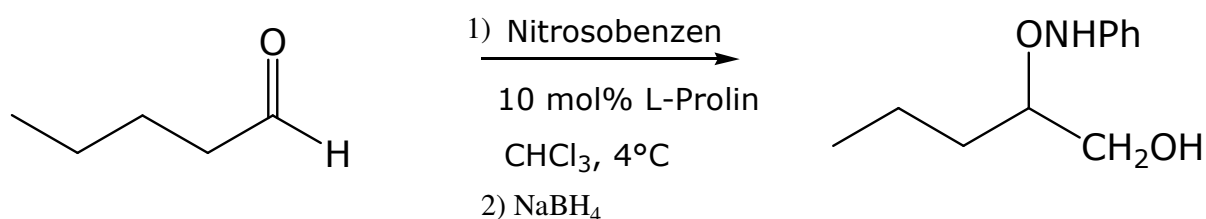
1.39 (m, 2H, C(OMe)₂H-CH₂-), 1.60-1.66 (m, 4H, -CH₂-CH₂-CH₂CHO)
2.45 (dt, 2H, -CH₂-CHO, J= 3.24 Hz), 3.32 (s, 6H, -(OCH₃)₂), 4.36 (t, 1H, C(OMe)₂H-CH₂-, J= 5.60 Hz), 9.77 (t, 1H, -CHO, J= 1.68 Hz),

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

202.81, 104.70, 53.16, 44.17, 32.67, 24.55, 22.27

2-(R)-(N-Phenylaminoxy)-pentan-1-ol (16)

(C₁₁H₁₇O₂N; M = 195.26 g/mol)



Eine Suspension aus 10 mol% L-Prolin (35 mg; 0.3 mmol) und 500 µl Chloroform wurde auf 4°C gekühlt, und danach wurden 107 mg Nitrosobenzen (1 mmol) in einer Portion zugegeben. Es wurden 319 ml Valeraldehyd (3.0 mmol) in einer Portion zugegeben nachdem die Reaktionslösung eine grüne Farbe zeigte. Die DC-Kontrolle (Laufmittel: PE:EE = 4:1) erfolgte nachdem die Lösung eine gelbe Farbe erreichte. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in einer Ethanol-Suspension mit NaBH₄ bei 0°C 20 min gerührt. Danach wurde gesättigte NaHCO₃-Lösung zugegeben, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde über einer Silica-Säule gereinigt (Laufmittel: CH₂Cl₂:Aceton = 4:1). Das Produkt ist gereinigte bei RT 7 Stunden, im Kühlschrank 2 Tage haltbar.

Ausbeute: m = 181 mg (93% D. Th.)

¹H-NMR (250 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

6.99-7.34 (m, 5H, ArH), 3.79-4.01 (m, 3H, -CR^H-CH₂-OH), 1.46-1.96 (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 0.99 (t, 3H, -CH₃ J=7.00 Hz)

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ[ppm]:

148.86, 129.42, 122.82, 115.26, 84.17, 65.75, 32.52, 19.54, 14.62

4. Zusammenfassung

Die asymmetrische Organokatalyse hat sich als eine preisgünstige, ungiftige und metallfreie Methode herausgestellt, um chirale Bausteine herzustellen.

Die Katalyseforschung war hauptsächlich auf metallhaltige Katalysatoren beschränkt und Organokatalysatoren sind nur vereinzelt untersucht worden, was sich 2003 schlagartig änderte.

Die Vorteile der Organokatalysatoren gegenüber metallkatalysierten Reaktionen sind die Unempfindlichkeit gegenüber Luft und Wasser, und die Produkte sind nicht durch Metallionen verunreinigt.

Eine Vielzahl von Arbeiten wurde in der Zwischenzeit mit Prolin und Derivaten als Lewis-Basen Katalysator durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen eine organokatalysierte asymmetrische α -Aminooxylierung an einer 2-Desoxy-erythro-pentose **5** durchzuführen. Dazu wurde der Synthesebaustein Glycerinaldehyd **3** aus den günstigen D-Mannitol über einer Diacetonidschützung und einer oxidativen Glykolspaltung mit sehr guten Ausbeuten generiert. Der Glycerinaldehyd **3** wurde über eine Indium-unterstützte Allylierungsreaktion um drei Kohlenstoffatome verlängert und nach anschließender Ozonolyse in 2-Desoxy-erythro-pentose **5** überführt.

Das hohe Substitutionsmuster am Aldehyd dürfte die α -Aminooxylierung verhindert haben. Weitere Aminooxylierungen an einigen Aldehyden wurden mit hohen Ausbeuten durchgeführt. Das aus der Stuard L. Schreiber Synthese gewonnene 6,6-Dimethoxyhexanal konnte nicht α -aminooxyliert werden.

Die Anwendungsmöglichkeiten der Organokatalyse effiziente und selektive Reaktionen durchzuführen sind noch nicht ausgeschöpft.

Literatur

- ¹ Nachrichten aus der Chemie 56,Februar **2008**
- ² Nachrichten aus der Chemie 51,März **2003**
- ³ List B. Tätigkeitsbericht **2004**
- ⁴ Liebig J., Justus Liebigs Ann.Chem. **1860**, 113, 246
- ⁵ Eder U., Sauer G.Wiechert R.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1971**, 10, 496
- ⁶ Hajos Z. G., Parrish D.R.; J. Org. Chem. **1974**, 39, 1615
- ⁷ List B., Seayad J.; Org. Biomol. Chem., **2005**,3,719-724
- ⁸ List B.,Antrag DFG SPP Organokatalyse
- ⁹ Ahrendt K.A., Borths C.J., MacMillan D.W.C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244
- ¹⁰ Mukherjee S., Yang J.W., Hoffmann S. List B.; Chem. Rev. **2007**, 107, 5471-5569
- ¹¹ Dalko P.I., Moisan L.; Angew. Chem. Int. Et. **2004**, 43, 5138-5175
- ¹² List B.; *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37, 548-557
- ¹³ List B.; *Tetrahedon Lett.* **2002**, 58, 5573-5590
- ¹⁴ Enders D., *Asymmetrisc Synthesis* (j.D. Morrison Ed.) 1984, 3, 275
- ¹⁵ List B.; *Synlett* **2001**, No. 11, 1675-1686
- ¹⁶ Dalko P.I., Moisan L.; *Angew. Chem.* **2001**, 120, 44-50
- ¹⁷ Barbas III C.F.; *Angew. Chem.* **2008**, 113, 3840-3864
- ¹⁸ List B., Pojarliev P., Biller W.T., Martin H.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124,No.5, 827-833
- ¹⁹ List B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337
- ²⁰ Arend M., Westermann B., Ritsch N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044-1070
- ²¹ Journal für praktische Chemie 336 (**1994**) 91-92
- ²² Organikum 19 Auflage Deutscher Verlag der Wissenschaft
- ²³ Brown S.P., Brochu M.C., Sinz C.J. MacMillan D.W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, Vol 125, 10808-10809
- ²⁴ Hyashi Y., Tamaguchi J., Hibino K., Shoji M.; *Tetrahedon Lett.* **2003**, 44, 8293-8296
- ²⁵ Zhgong G.; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 4379-4382
- ²⁶ Merino P., Tejero T.; *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3055-3058
- ²⁷ Momiyama N., Yamamoto H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6038-603
- ²⁸ Momiyama N., Yamamoto H.; *Org. Lett.* **2002**, Vol.4, No. 21, 3579-3582
- ²⁹ Momiyama N., Yamamoto H.; *Angew. Chem.* **2002**, 114, Nr. 16, 3112-3114
- ³⁰ Plietker B.; *Tetrahedon: Asymmetry* 16 (**2005**) 3453-3459
- ³¹ Enders D., Hüttel M.R.M.,*Synlett* **2005** No. 6, 991-993
- ³² Pihko P.M. ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 544-547
- ³³ Marigo M., Fielenbach D., Braunton A., Kjærsgaard A., Jorgensen K.A., *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3739
- ³⁴ Steiner D.D., Mase N., Barbas III C.F., *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3772
- ³⁵ Beeson T.D., MacMillan D.W.C., *J.Am.Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826

-
- ³⁶ Lehrbuch: Organische Chemie, F.A. Carey, R.J. Sundberg, Verlag WILEY-VCH
- ³⁷ *Houben Weyl: Methods of Organic Chemistry*, Helmchen G., Hoffmann R.W., Mulzer J., Schaumann E., Eds; Georg Thieme Verlag: Stuttgart **1995**; Vol E 21
- ³⁸ Bailey E.J., Barton D.H.R., Elks J., Temleton J.F.; *J.Chem.Soc.* **1962**
- ³⁹ Vedejs E., Engler D.A., Telschow J.-e.; *J. Org. Chem.* Vol 43, No. 2, **1978**
- ⁴⁰ Gardner J.N., Carlon E.F., Gnoj O.; *J.org.Chem.* 33 3294-3297 **1968**
- ⁴¹ Kerdesky F.A.J., Ardecky R.J., Lashmikanthan M.V., Cava M.P.; *J. Am. Chem. Soc.* 103, **1992**
- ⁴² Lehrbuch: Organic Synthesis, Fuhrhop J., Prenzlin G., **1994**, 2. Auflage, VCH, Weinheim, Kap. 2
- ⁴³ Vedejs E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 5944-5946
- ⁴⁴ Tanis S.P., Nakanishi K.; *Am. Chem. Soc.*, **1979**, 4398-4403
- ⁴⁵ Lehrbuch: Kohlenhydrate, Lehmann J., Verlag: Thieme
- ⁴⁶ Lehrbuch: Reaktionsmechanismen, Brückner R., 2. Auflage Spektrum Verlag **2003**
- ⁴⁷ Frankland E., *Ann.* 1849, 71, 171
- ⁴⁸ Li C.J., *Tetrahedon* Vol. 52, No. 16 pp 5643-5668, **1996**
- ⁴⁹ Prenner R.H., Binder W.H., Schmid W.; *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 73-78
- ⁵⁰ Prenner R. H., Schmid W.; *Monatshefte für Chemie*, 127, **1996**, 1045-1050,
- ⁵¹ Gordon D.M.; Whitesides G.M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937
- ⁵² Gao J., Harter R., Gordon D.M.; Whitesides G.M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3714
- ⁵³ Chan T.H., Lee M.C.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4228
- ⁵⁴ Cinta P., *Synlett* **1995**, 1087-1096
- ⁵⁵ Li C.J., Chan T.H.; *Tetrahedon*, Vol. 55, **1999**, 11149-11176
- ⁵⁶ Li C.J.; *Tetrahedon*, Vol. 52, No. 16, **1996**, 5643-5668
- ⁵⁷ Kim E., Gordon D.M. Schmid W., Whitesides G.M.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500
- ⁵⁸ Klaps E., Schmid W., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7537-7546
- ⁵⁹ Binder W.H., Prenner R.H., Schmid W.; *Tetrahedon* **1994**, Vol 50, No. 3, 749-758
- ⁶⁰ Binder W. Dissertation 1994 Uni Wien
- ⁶¹ Klaps E. Dissertation **1999** Uni Wien
- ⁶² Nordhrup A.B., MacMillan D.W.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6789-6799
- ⁶³ Duthaler R.O.; *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1005-1008
- ⁶⁴ Organic Synthesis, Highlights, **1991**, Mulzer J., Altenbach, Braun, Krohn, Reissig, VCH-Verlag
- ⁶⁵ Hertel L.W., Grossmann C.S., Kroin J. S.; *Synthetic Communications*, **1991**, 21(2), 151-154
- ⁶⁶ Bear E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 338
- ⁶⁷ Bear E., Fischer H.L.O.; **1939**, *J. Biol. Chem.*, 129, 463
- ⁶⁸ Beilstein, Band 16 II, 379

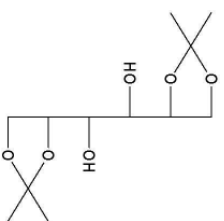
-
- ⁶⁹ Houben Weyl: Bayer O., 4. Auflage, Band 7/1
- ⁷⁰ Lichteneker R., Diplomarbeit **2003**
- ⁷¹ Andriuzzi O., Gravier-Pelletier C., Vogel P., Le Merrer Y.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 7094-7104
- ⁷² Schreiber S.L., Claus R.E., Reagan J., *Tetrahedron Letters* **1982** Vol 23, No. 38, 3867-3870
- ⁷³ Paquette, Ozone 3837
- ⁷⁴ Fiedler C. Dissertation **2000** Uni Wien

¹H-NMR: 1,2,5,6-di-O-Isopropyliden D-mannitol (**2**) [250 MHz, CDCl₃]

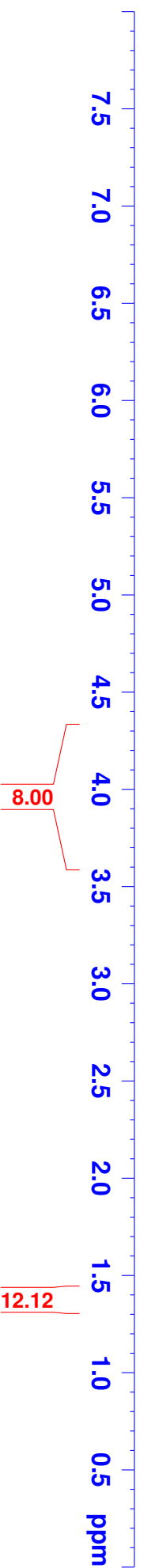
7.26

4.19
4.17
4.14
4.11
4.08
4.00
3.97
3.96
3.94
3.75
3.73

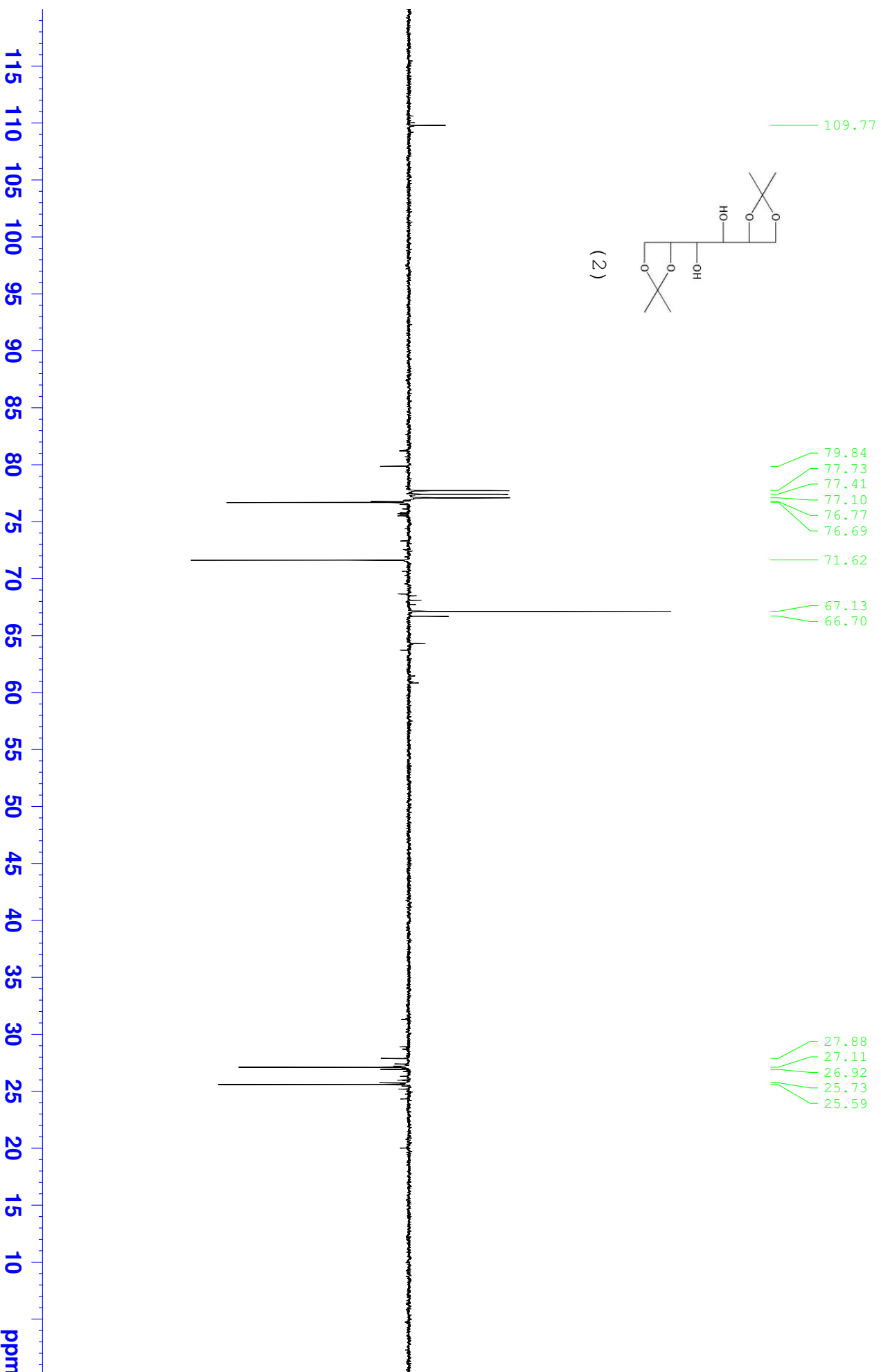
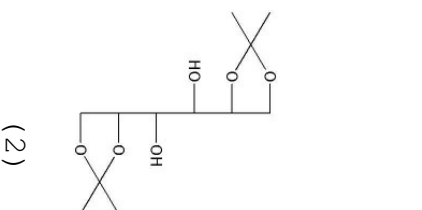
1.48
1.41
1.39
1.35



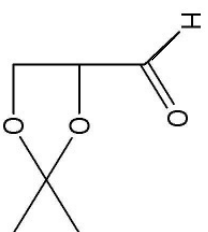
(2)



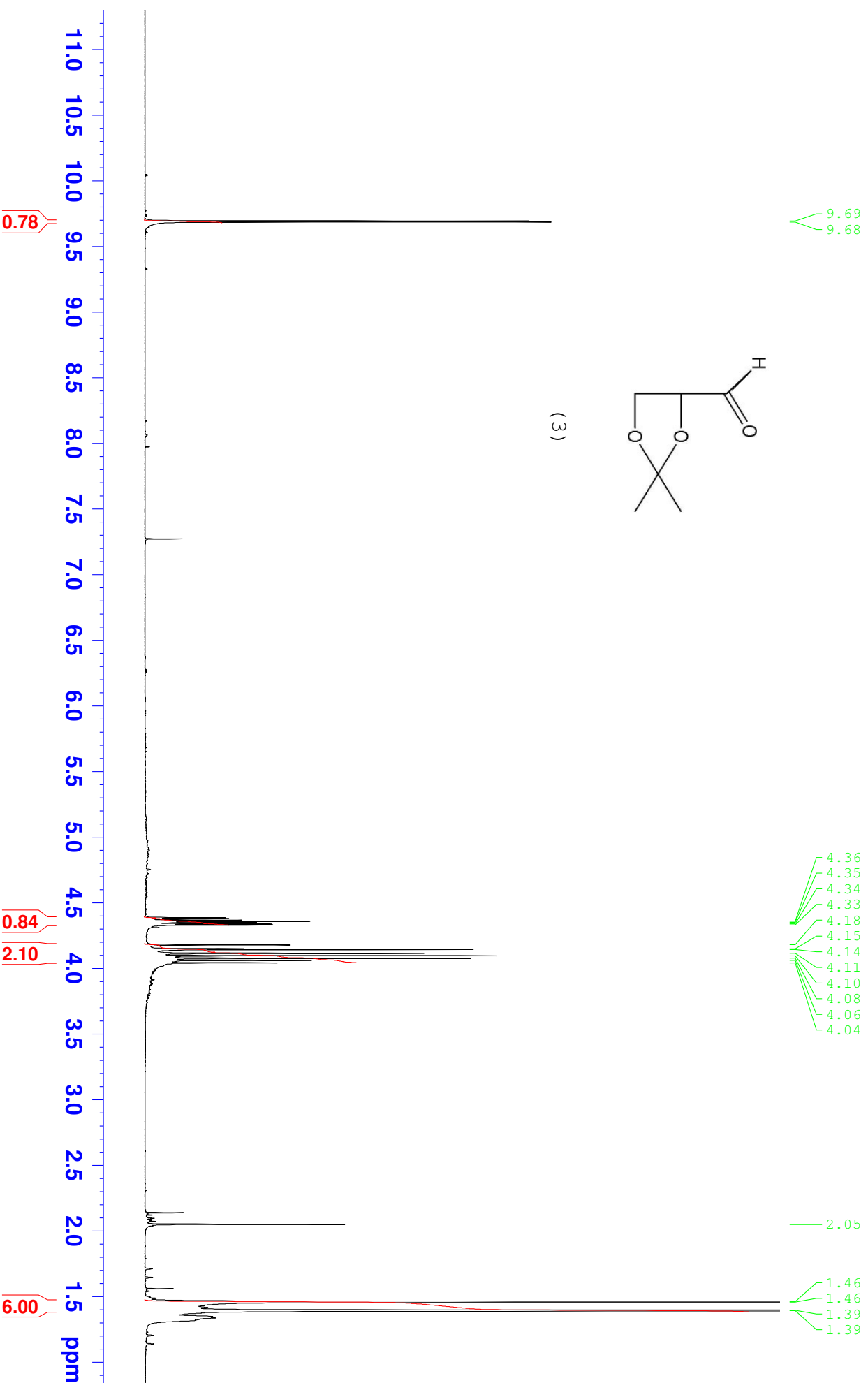
^{13}C -NMR: 1,2,5,6-di-O-Isopropyliden D-mannitol (**2**) [400 MHz, CDCl_3]



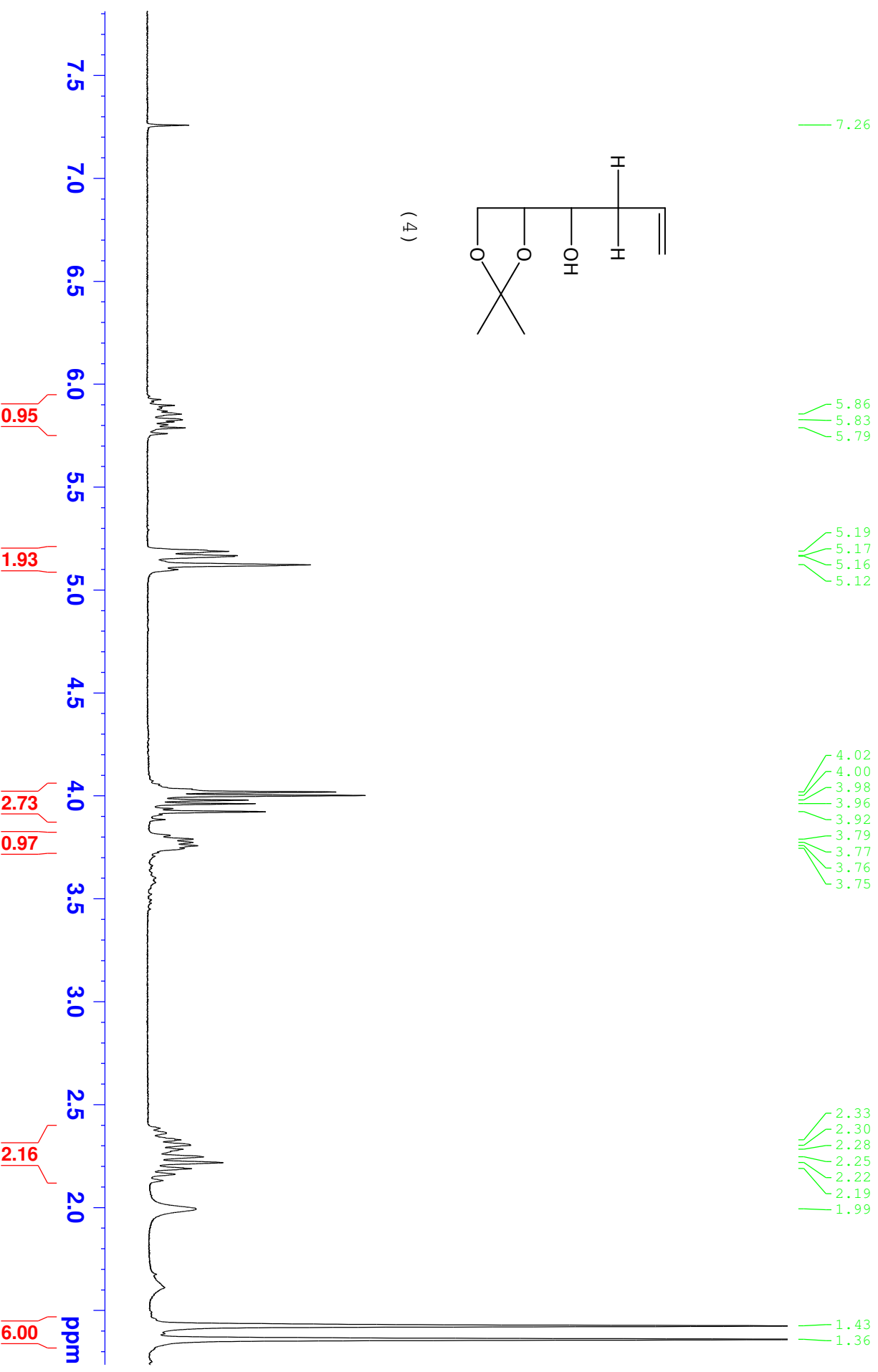
¹H-NMR: (R)-2,3-O-isopropylidenglycerinaldehyd **(3)** [250 MHz, CDCl₃]



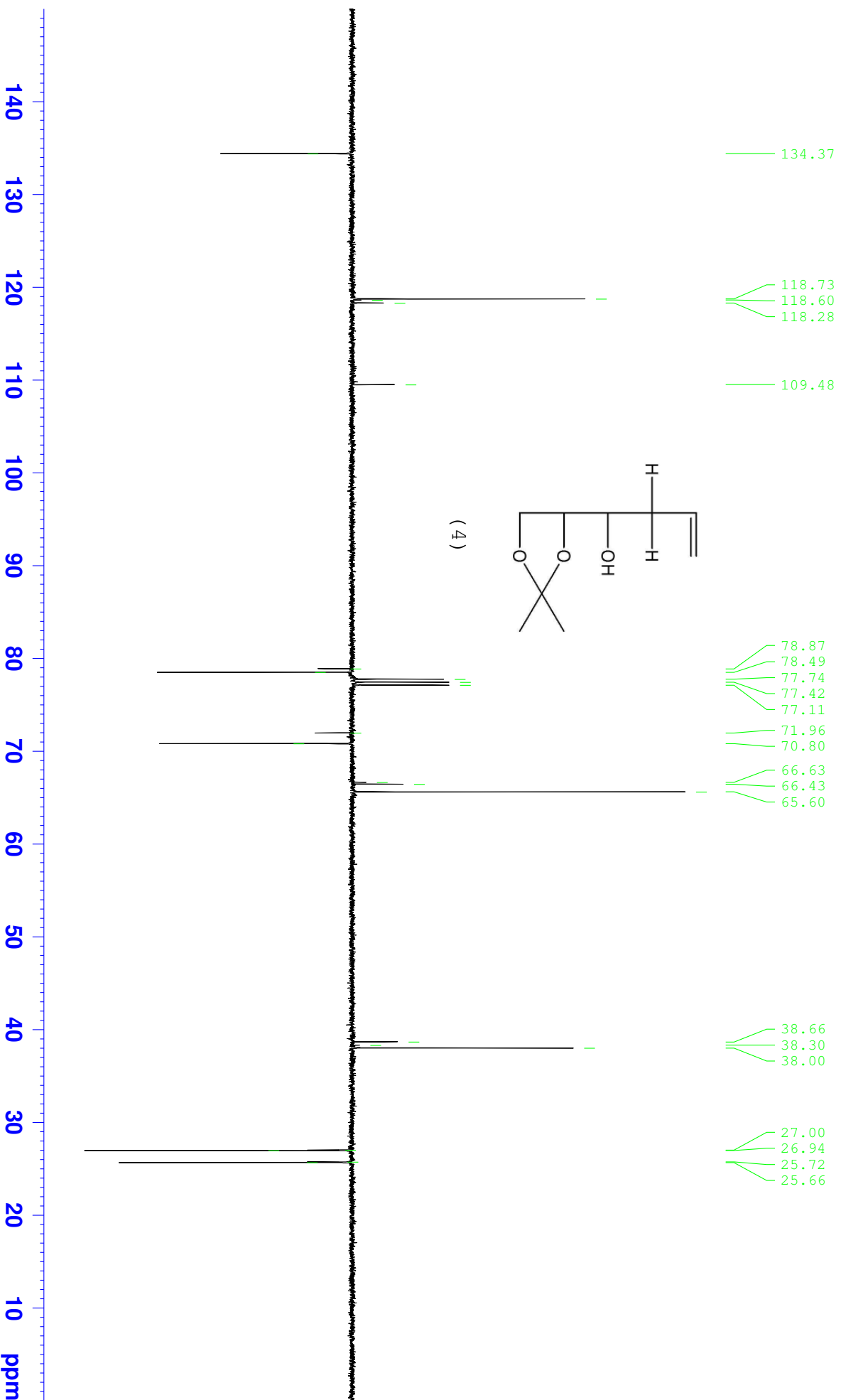
(3)



¹H-NMR: (2R,3S)-2,3-O-isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol (**4**) [250 MHz, CDCl₃]



^{13}C -NMR: (R)-2,3-O-isopropyliden-5-hexen-1,2,3-triol(**4**) [400 MHz, CDCl_3]



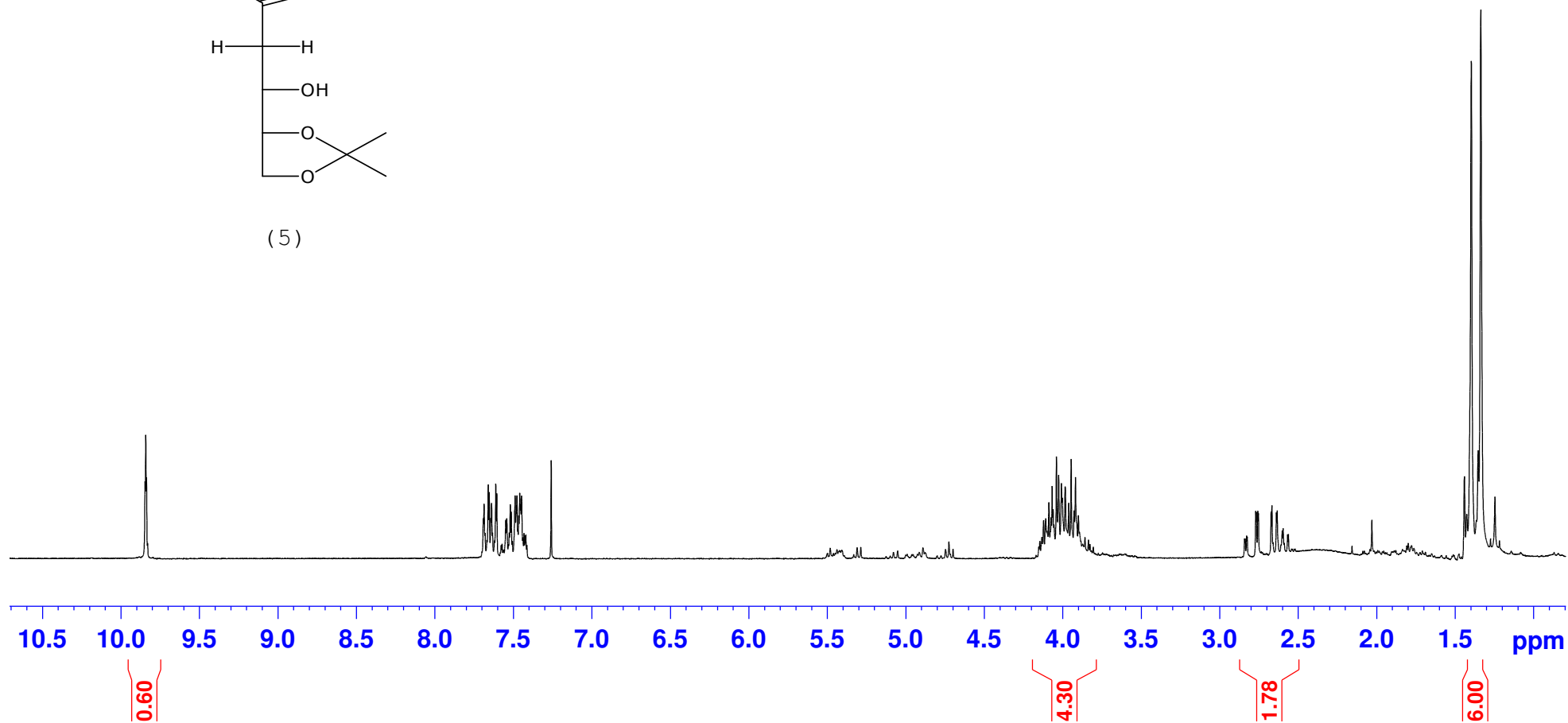
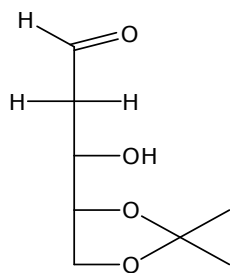
^1H -NMR: (3S,4R)-4,5-O-Isopropyliden-3,4,5-triol pentanal (**5**) [250 MHz, CDCl_3]

9.85
9.84
9.84

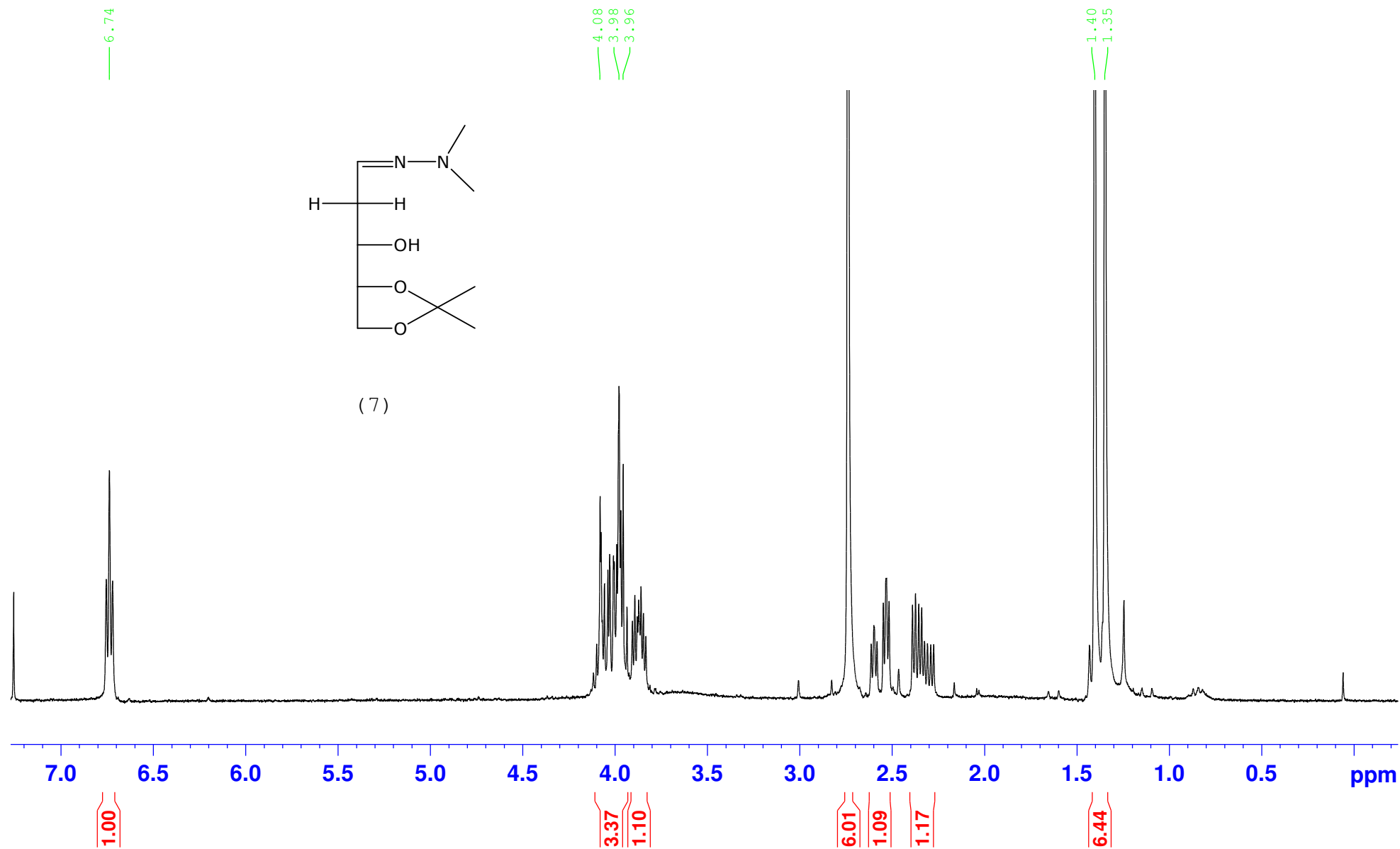
7.66
7.61
7.26

4.04
4.03
4.01
3.95
3.92

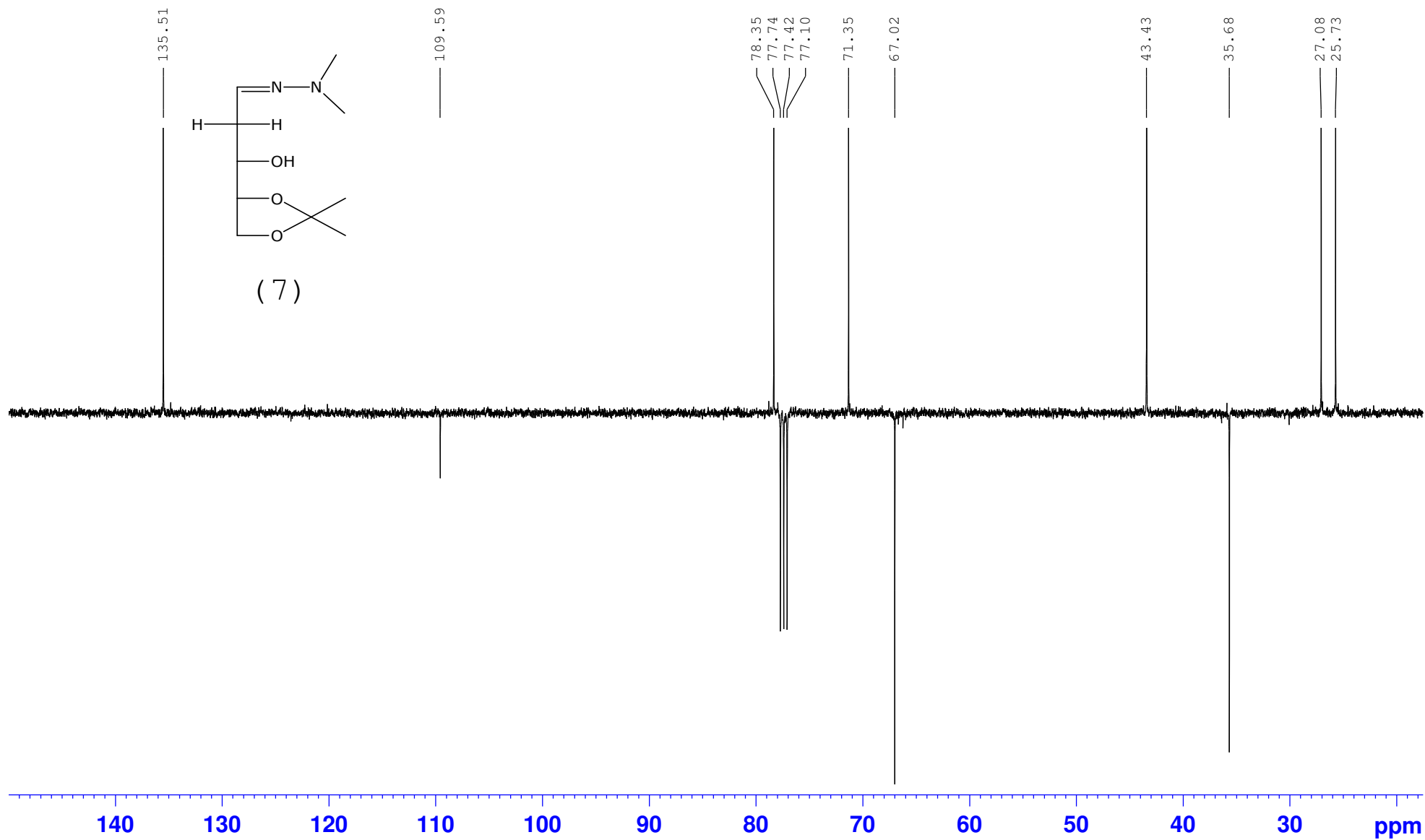
1.44
1.40
1.35
1.34



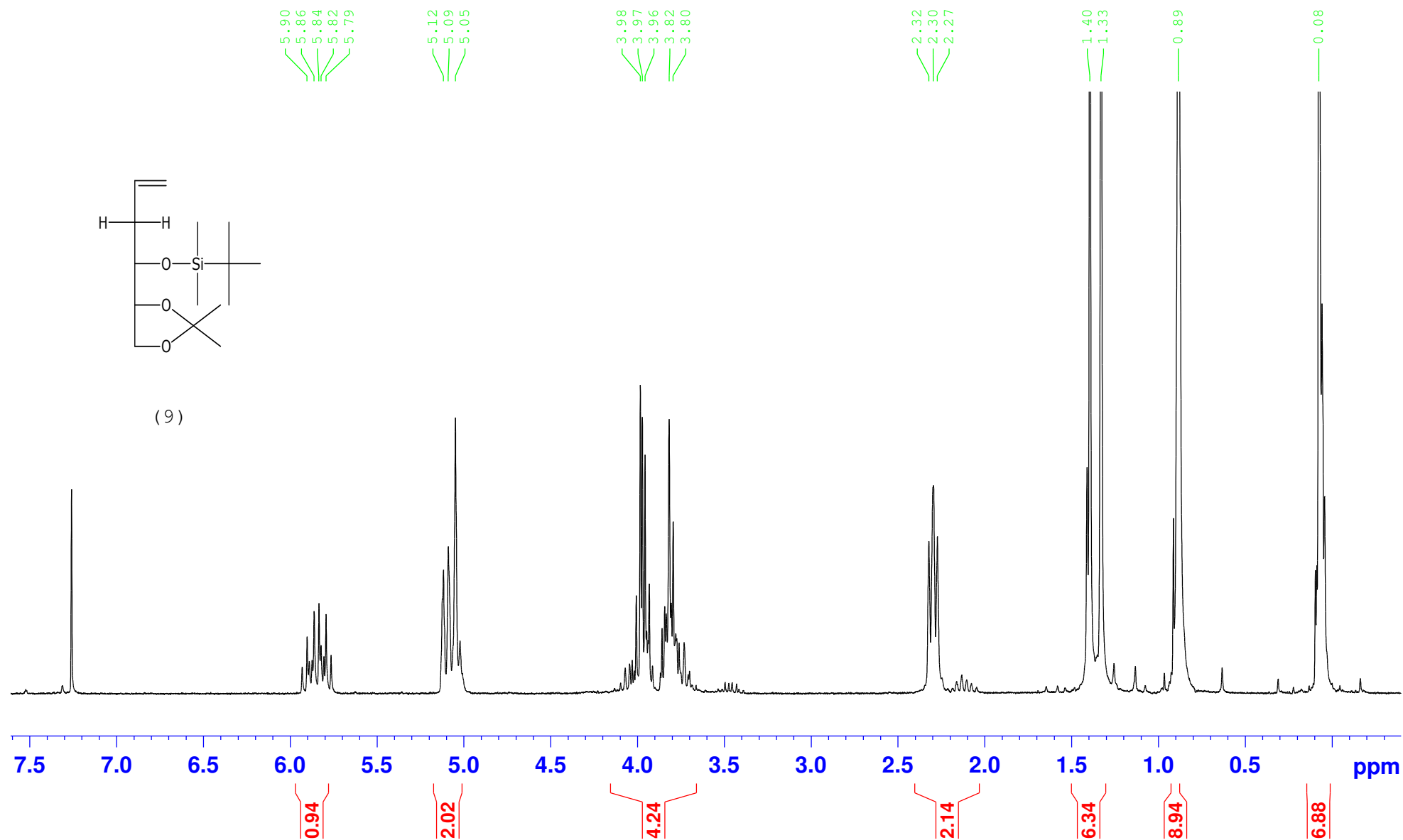
^1H -NMR: 1,2-O-Isopropyliden-5-N,N-dimethylhydrazono-pentan-1,2,3-triol (**7**)
[250 MHz, CDCl_3]



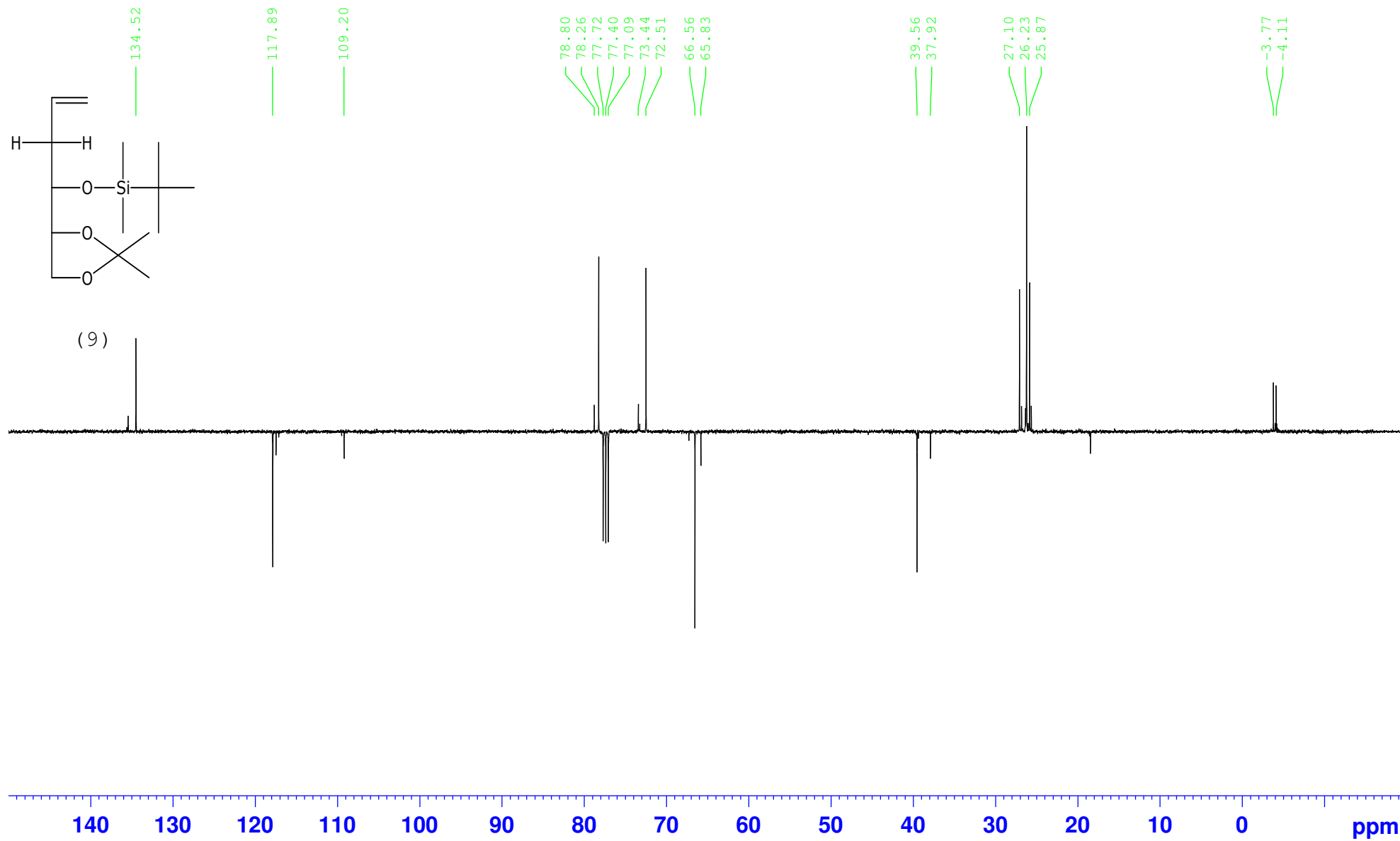
^{13}C -NMR: (3*S*,4*R*)-4,5-*O*-Isopropyliden-3,4,5-triol-1,*N,N*-dimethylhydrazon (**7**)
[400 MHz, CDCl_3]



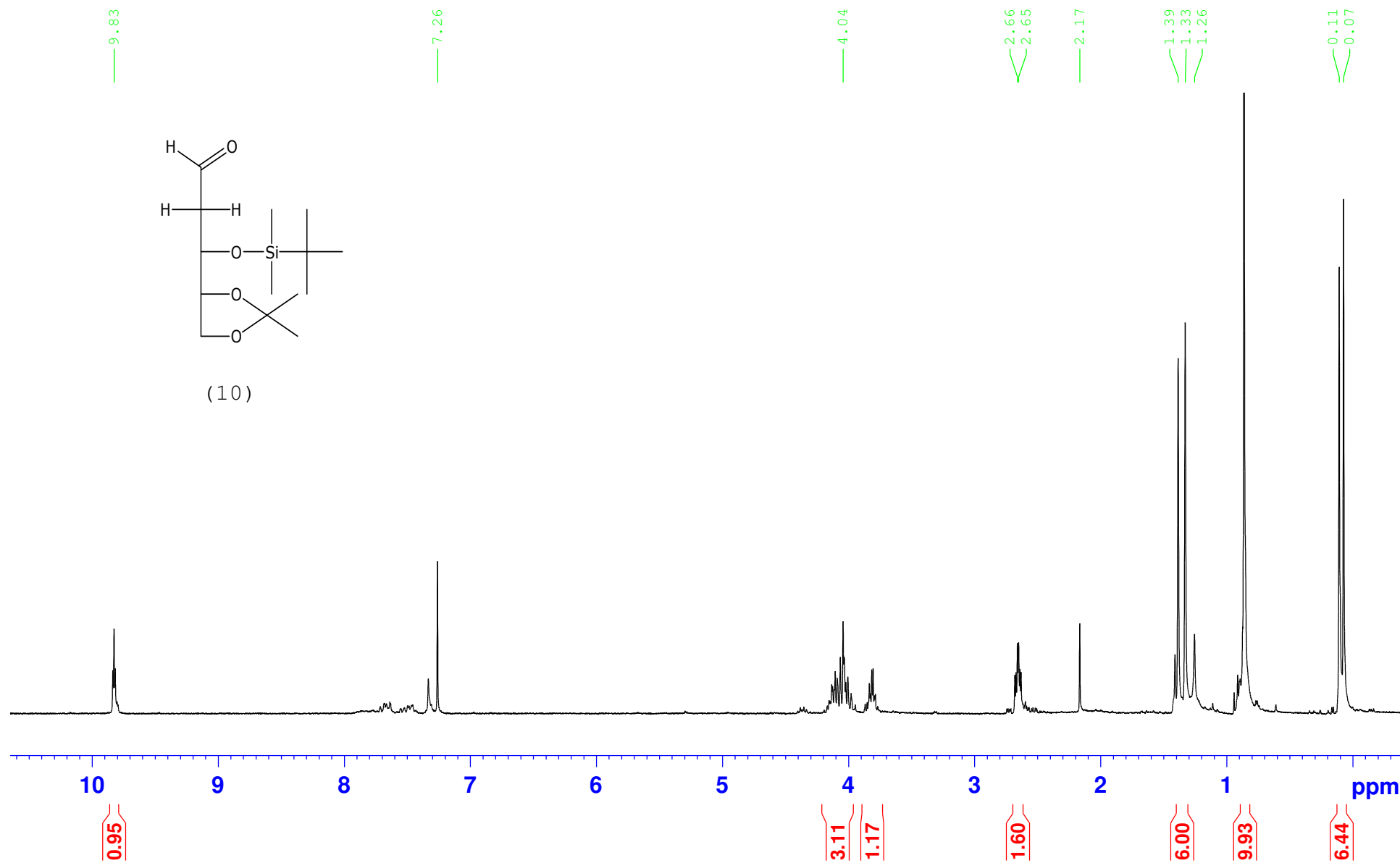
¹H-NMR: 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-1,2-O-isopropyliden-hex-5-en-1,2,3-triol (**9**)
[250 MHz, CDCl₃]



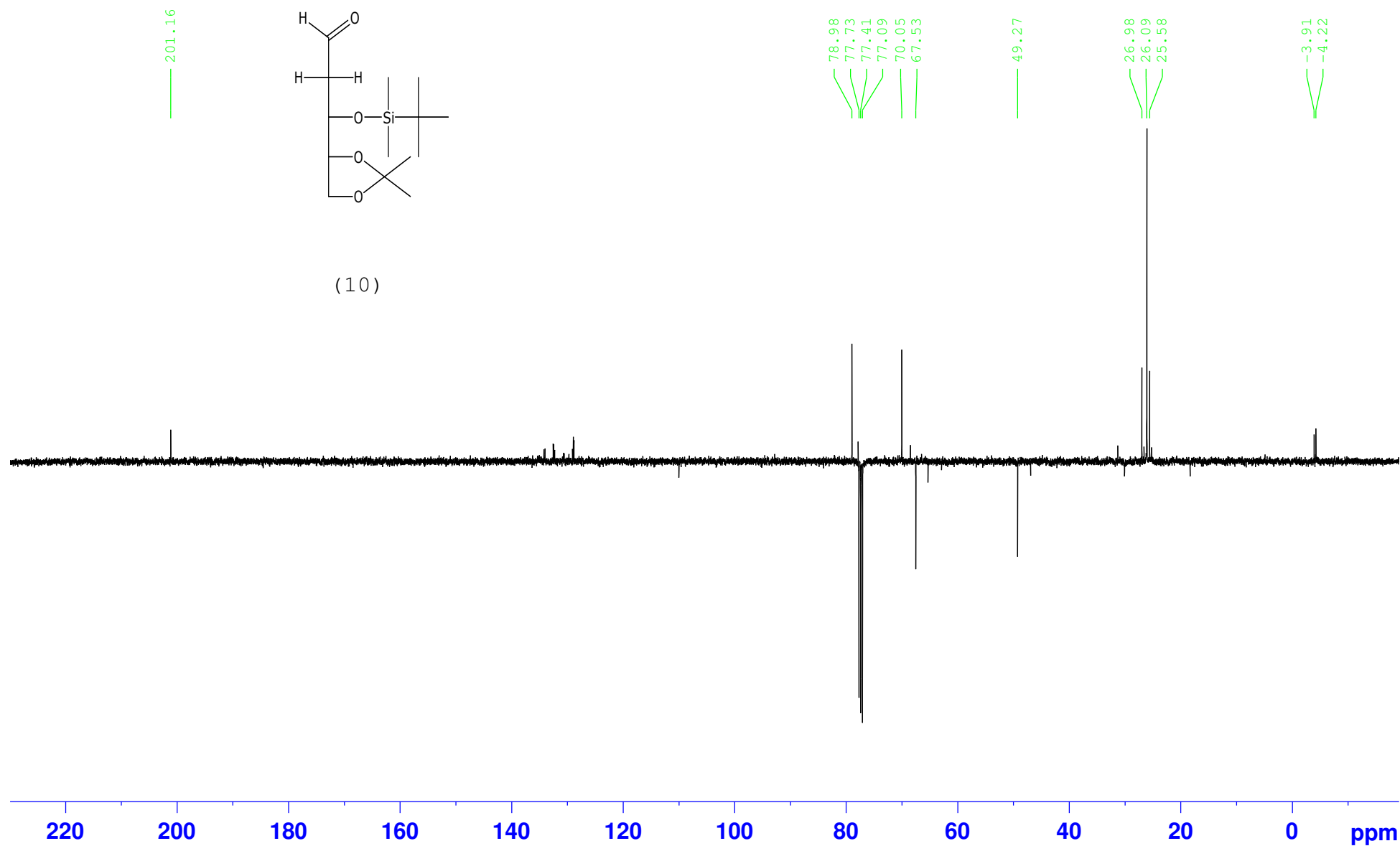
¹³C-NMR: 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-1,2-O-isopropyliden- hex-5-en -1,2,3-triol(**9**)
[400 MHz, CDCl₃]



^1H -NMR: 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-4,5-O-isopropyliden-pentanal (**10**) [250 MHz, CDCl_3]



¹³C-NMR: 3-O-*t*-Butyldimethylsilyl-4,5-O-isopropyliden-pentanal (**10**)
[400 MHz, CDCl₃]

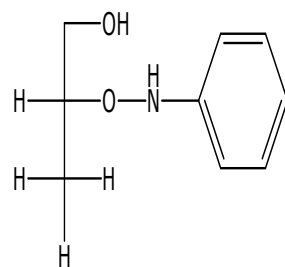


^1H -NMR: (R)-2-(N-Phenyl-aminoxy)-propan-1-ol (**12**) [250 MHz, CDCl_3]

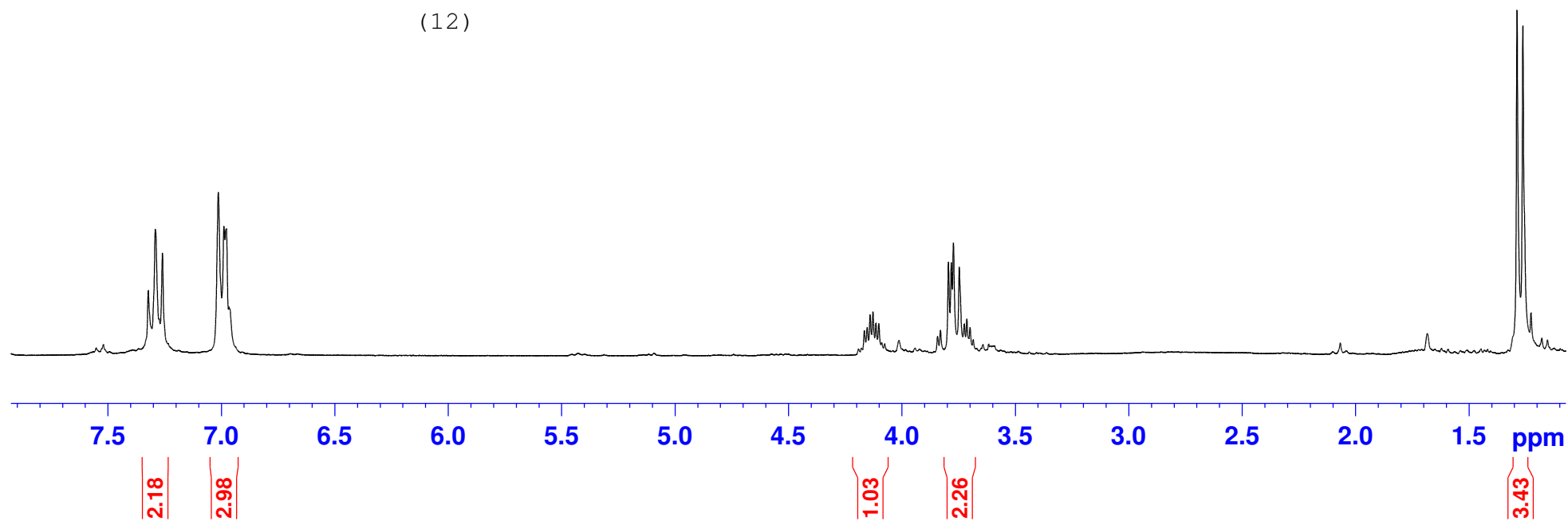
7.32
7.29
7.26
7.01
6.99
6.98
6.97

4.14
4.13
3.80
3.78
3.77
3.75
3.71

1.29
1.26
1.23



(12)

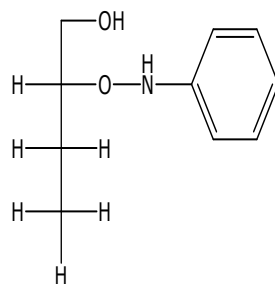


^1H -NMR: (R)-2-(N-Phenyl-aminooxy)-butan-1-ol (**13**) [250 MHz, CDCl_3]

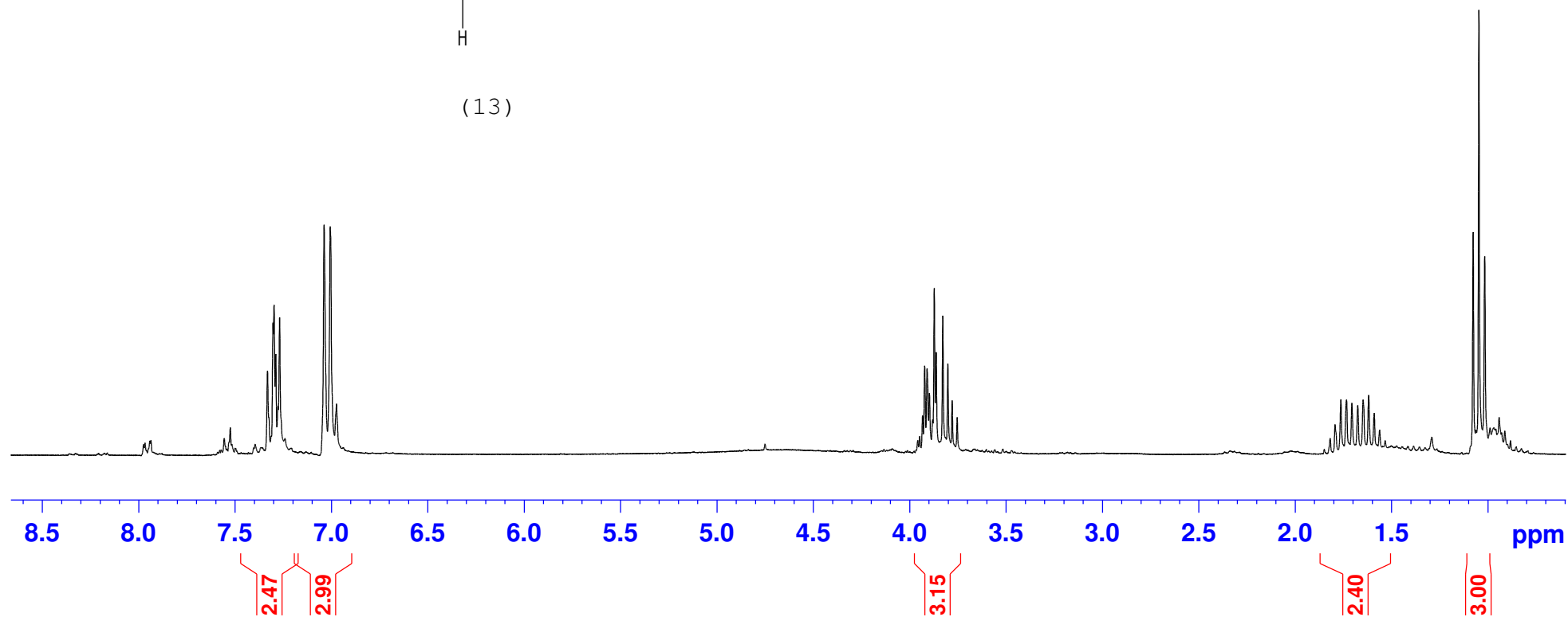
7.30
7.30
7.29
7.27
7.04
7.01

3.92
3.87
3.86
3.83
3.80

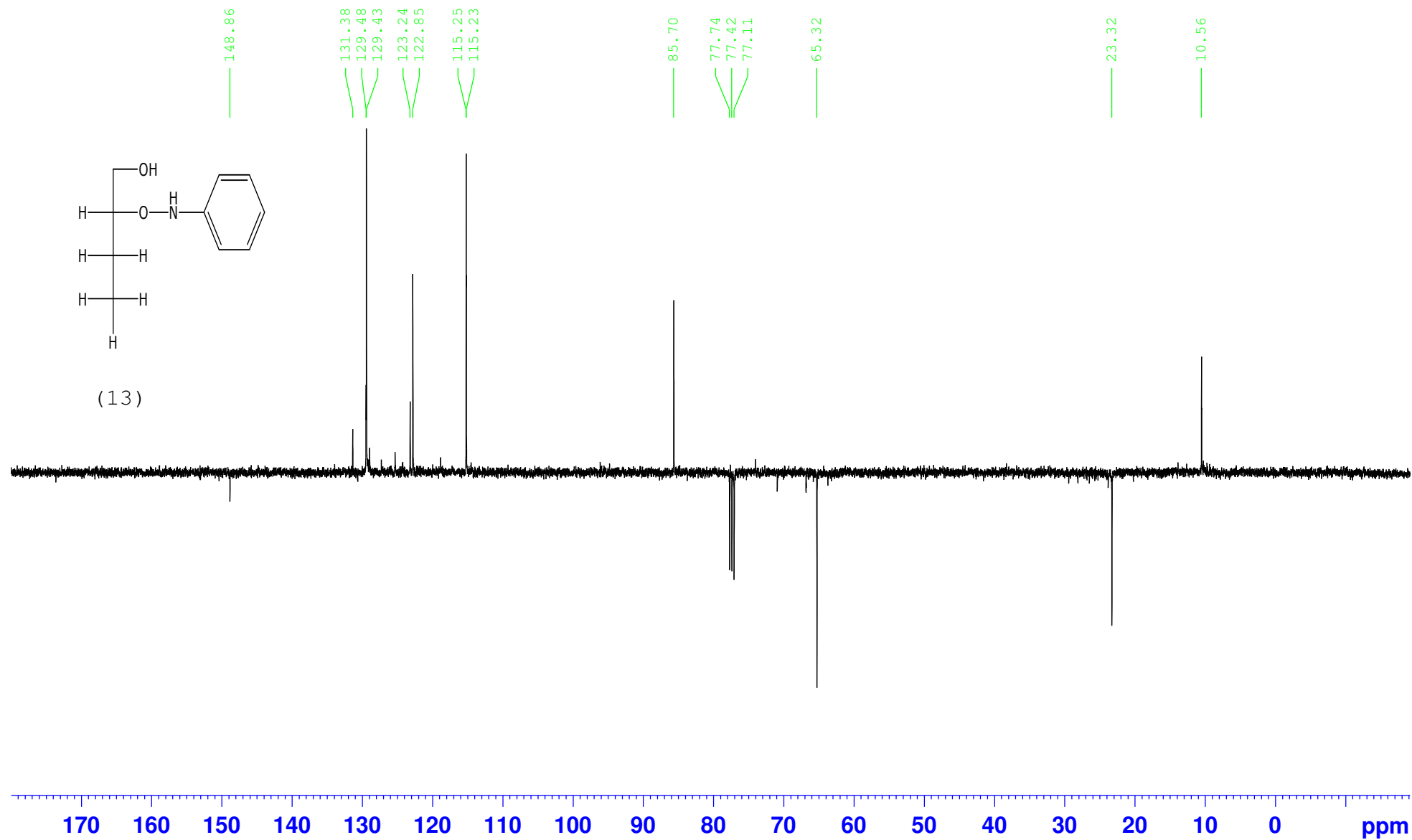
1.08
1.05
1.02



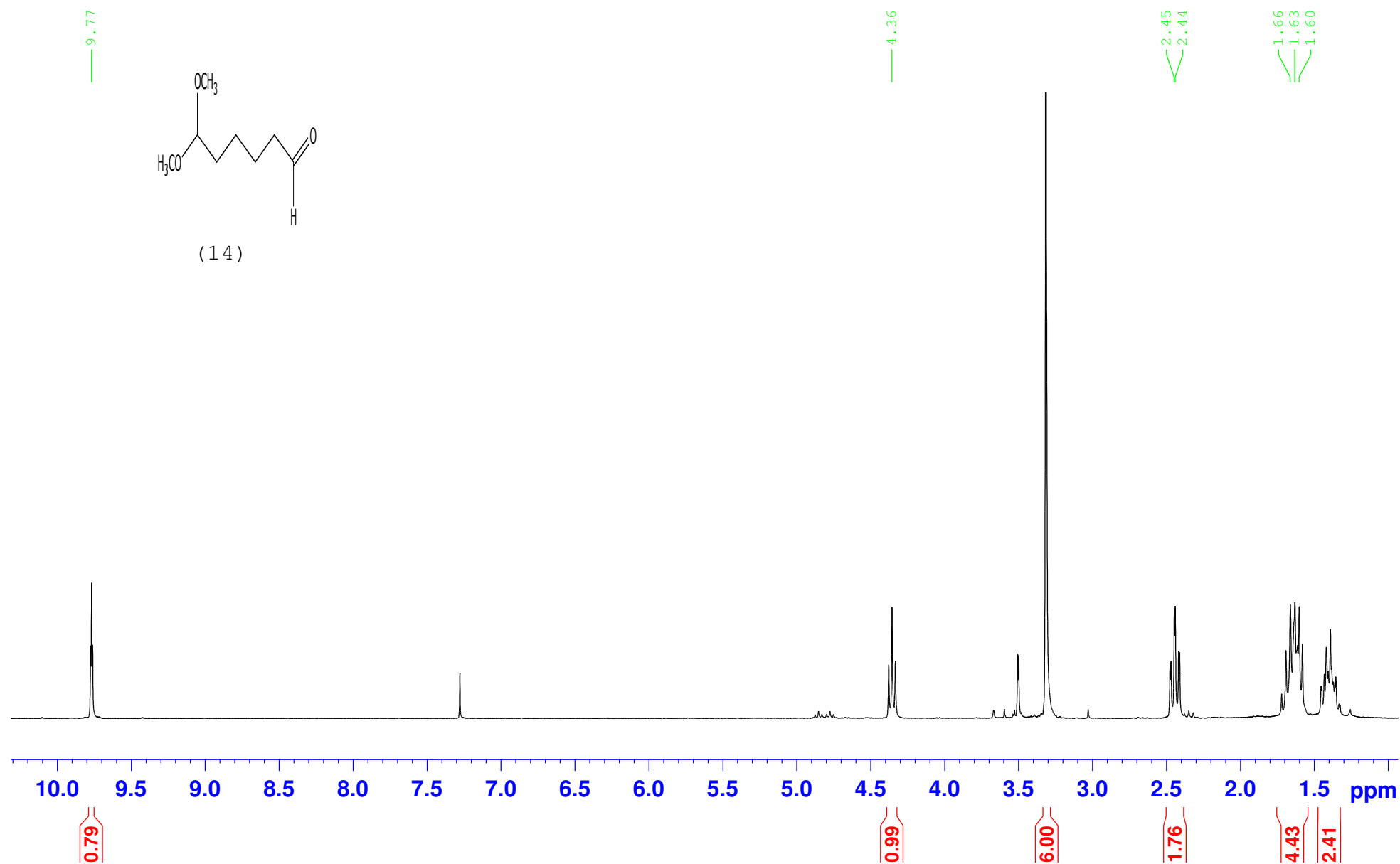
(13)



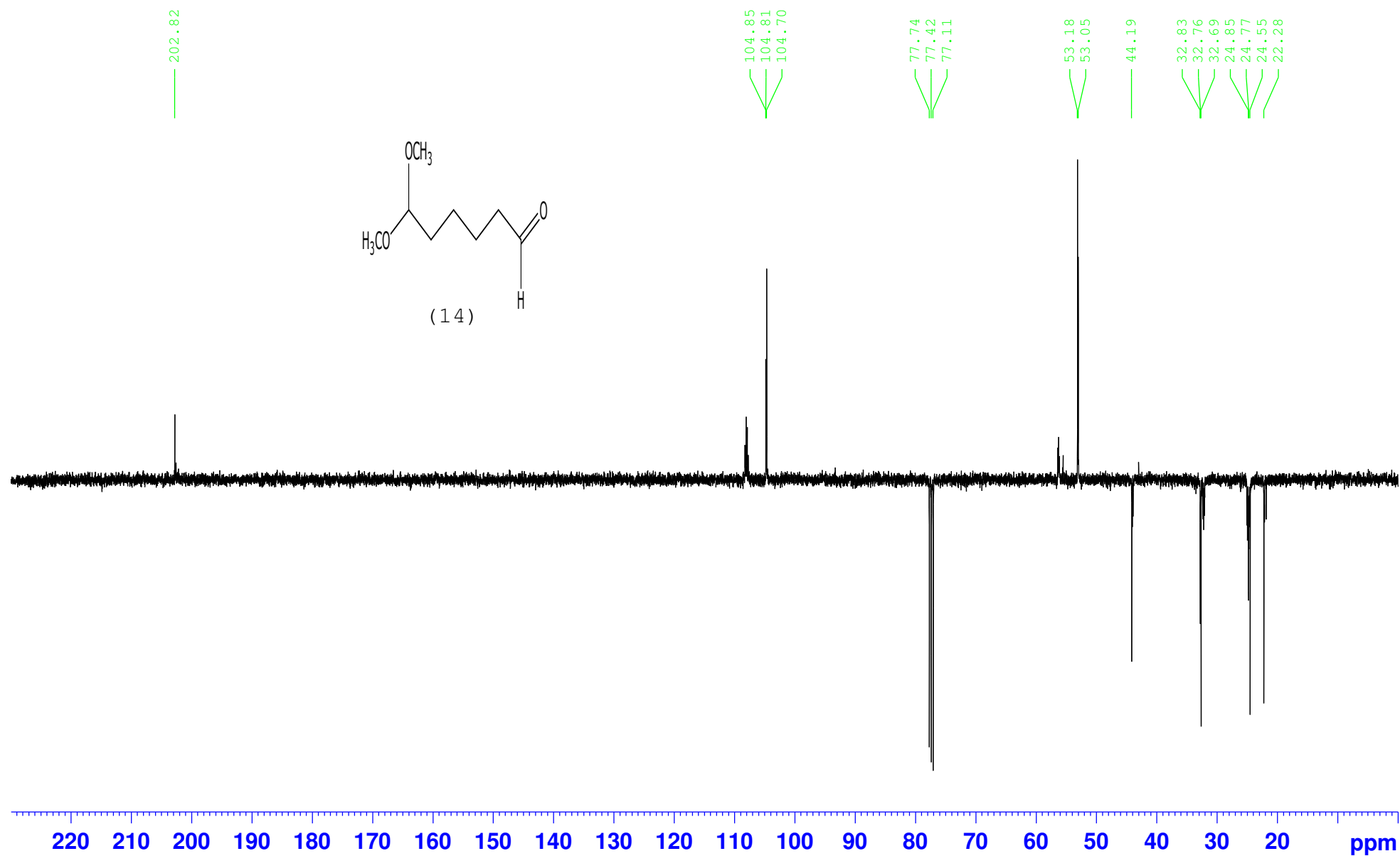
^{13}C -NMR: (R)-2-(N-Phenyl-aminooxy)-butan-1-ol (**13**) [400 MHz, CDCl_3]



^1H -NMR: 6,6-Dimethoxyhexanal (**14**) [250 MHz, CDCl_3]



^{13}C -NMR: 6,6-Dimethoxyhexanal (**14**) [400 MHz, CDCl_3]

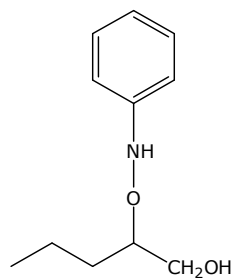


^1H -NMR: (R)-2-(N-Phenyl-aminoxy)-pentan-1-ol (**16**) [250 MHz, CDCl_3]

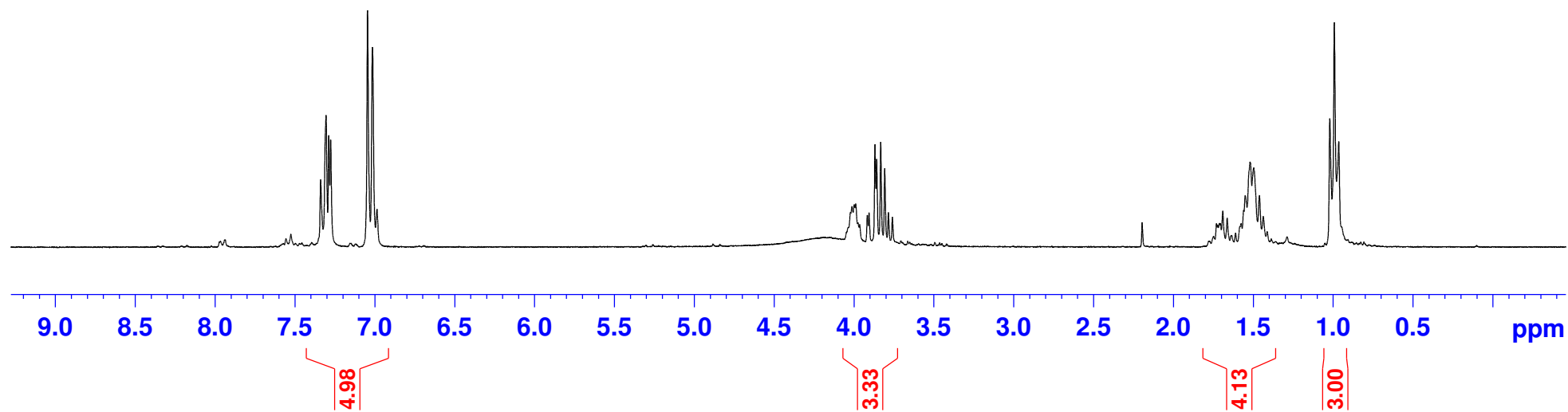
7.34
7.31
7.29
7.28
7.05
7.02
6.99

4.01
4.00
3.99
3.92
3.91
3.87
3.86
3.83
3.81
3.79

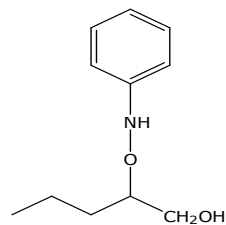
1.69
1.56
1.55
1.52
1.50
1.46
1.02
0.99
0.97



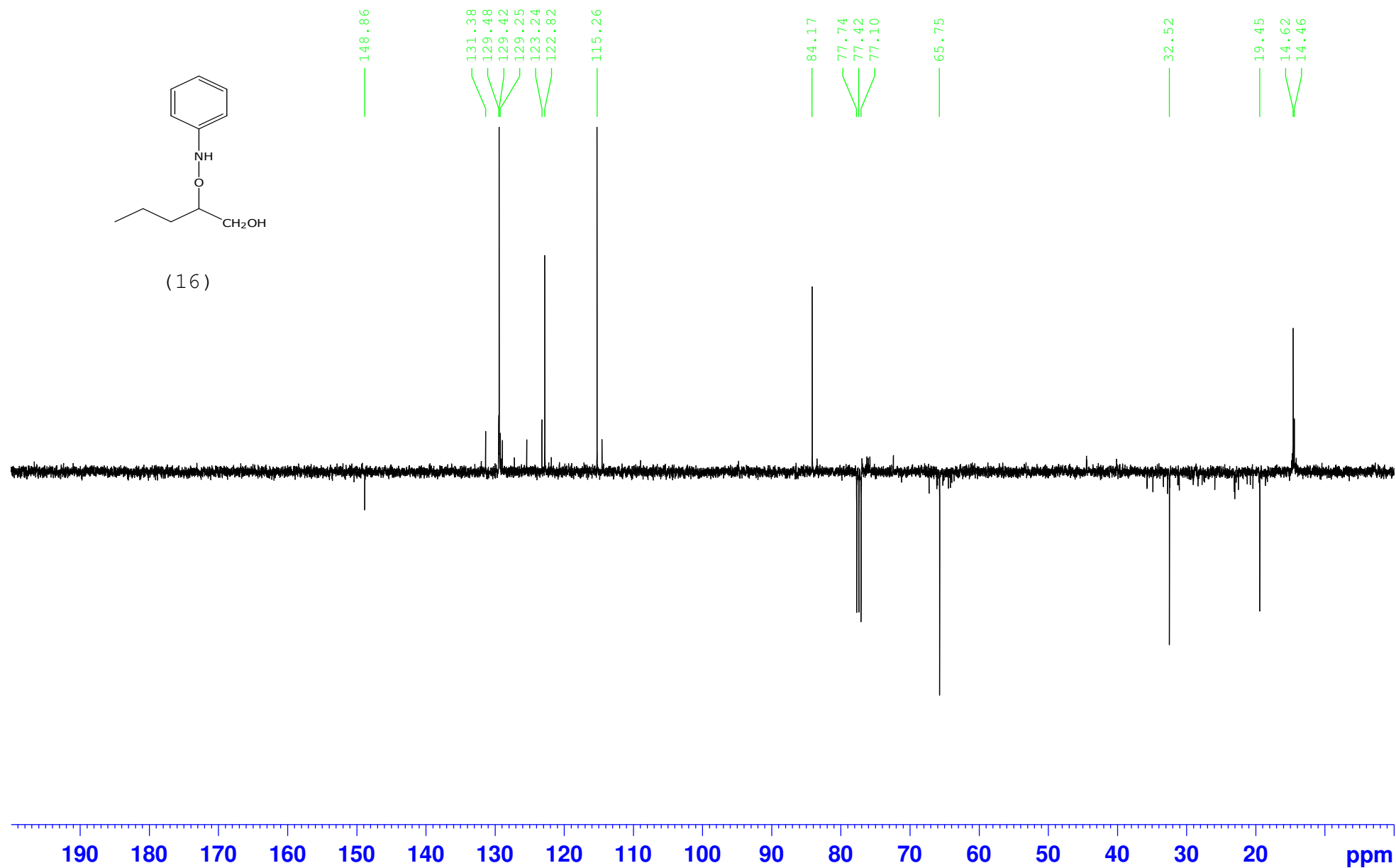
(16)



^{13}C -NMR: (R)-2-(N-Phenyl-aminooxy)- pentan-1-ol (**16**) [400 MHz, CDCl_3]



(16)



Lebenslauf

Name	Helga Wolf
Geburtsdaten	19.08.1961 in Lienz/Osttirol
Nationalität	Österreich
1967-1971	Volksschule in Knittelfeld
1971-1975	Hauptschule in Knittelfeld
1975-1976	Polytechnischer Lehrgang in Knittelfeld
1976-1979	Höhere Bundeslehranstalt für wirtschaftliche Frauenberufe in Graz
1979-1982	Krankenpflegeschule am Wilhelminenspital der Stadt Wien
1982-1988	Tätigkeit als Diplomkrankenschwester im Wilhelminenspital
1988-1990	Tätigkeit als Lehrschwester in der Krankenpflegeschule Pulmologisches Zentrum in Wien
1989-1994	Bundesgymnasium für Berufstätige am Henriettenplatz in Wien
1994	Studium der Chemie an der Universität Wien
2006	Beginn der Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität Wien
2007	Tutortätigkeit in „Chemische Übungen für Biologen“ Tutortätigkeit in „Lebensmittelchemisches Praktikum“